

**Kombination von Polyneuritis,
Thrombopenie und finaler
multilokulärer Thromboseneigung
bei einer Allergose**

Elisabeth Schriml

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555620_0050

**Kombination von Polyneuritis,
Thrombopenie und finaler
multilokulärer Thromboseneigung
bei einer Allergose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Schriml
aus Walting bei Eichstätt

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. H. LEY
Correferent:	Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 3. 1961



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSÜBERSICHT

- A. Kurzer Abriss der Geschichte der Allergieforschung
- B. I. Theoretische Auseinandersetzung mit dem Allergiebegriff
- II. Fallschilderung
- III. Epikritische Betrachtung des Falles unter besonderer Berücksichtigung der Allergieprobleme (siehe I)
- C. Zusammenfassung

KOMBINATION VON POLYNEURITIS, THROMBOPENIE UND FINALER MULTILOKULÄRER THROMBOSENEIGUNG BEI EINER ALLERGOSE

Die Geburtsstunde der Allergieforschung kann nicht angegeben werden. Jedoch können die klassischen Arbeiten von Richet (1850 - 1935) und von Cl. v. Pirquet (1874 - 1929) als der entscheidende Anfang einer Entwicklung des Problems und seiner Lösungsversuche gelten. Nachdem Behring und Ehrlich um 1890 etwa die Antikörper im Serum entdeckt hatten, konnte Richet zehn Jahre später jene Reaktion beobachten, die an Tieren auftritt, wenn ihnen neun Tage nach einer ersten unschädlichen Injektion eines artfremden Eiweisses die gleiche Substanz ein zweites Mal injiziert wird. Die Reaktionsbereitschaft des präparierten Tieres ist eine völlig andere als die des unbehandelten Tieres. Durch die enterale oder parenterale Einverleibung einer körperfremden Substanz kann die Reaktionsbereitschaft des Organismus für spätere Einwirkungen der gleichen Substanz in einer ganz bestimmten Weise verändert werden: Das gleiche Allergen, das bei der ersten Einströmung ohne deutlich wahrnehmbare Reaktion vertragen wurde, ruft bei einer etwas späteren Einverleibung einen heftigen - unter Umständen tödlichen Reaktionssturm hervor. Infolge der ersten Allergenaufnahme hat sich eine im Vergleich zu dem unvorbereiteten Organismus deutliche Veränderung seiner Reaktionslage ausgebildet, derart, dass nunmehr erneut einströmendes, mit dem ursprünglichen chemisch identisches Allergen zu einer starken Rückwirkung führt. Jenen durch "Präparierung" herbeigeführten Zustand einer spezifisch veränderten und erhöhten Reaktionsbereitschaft nennen wir Allergie. Und kein anderer als Pirquet definierte den Begriff der Allergie als eine "spezifisch veränderte Reaktionsbereitschaft infolge von Antikörper-Diathese". Pirquet erkannte, dass eine Anzahl krankhafter Symptome beim Menschen nichts anderes ist als der Ausdruck einer so verwandelten Reaktionsbereitschaft; er nahm an, dass das krankmachende Agens erst dann im Organismus krankhafte Symptome hervorruft, wenn es durch Antikörper verändert wird; die Inkubationszeit ist nach Pirquet der Termin, der bis zur Bildung dieser Antikörper verstreicht. Hier ist zum Ausdruck gebracht, dass es sich bei der spezifischen Überempfindlichkeit um eine Antigen-Antikörper-Reaktion handelt. Man ist nun heute fast allgemein zu dem Standpunkt gekommen, dass eine beträchtliche Zahl von Krankheiten, deren Ursache und Wurzel oft über lange Zeit hin nicht erkannt werden, auf allergischer Grundlage beruhen; hierher gehören in erster Linie Krankheiten des Blutes; aber auch Erkrankungen des Nervensystems und anderer Organe und Organteile sind mit in die grosse Rubrik der sogenannten Allergosen einzuordnen.

Wir haben nun in diesem Zusammenhang über einen Fall aus der II. Medizinischen Universitätsklinik München zu berichten. Es handelt sich um einen

55-jährigen Patienten, der unter den Erscheinungen einer massiven Thrombopenie mit Blutungsneigung und einer Polyneuritis im Januar 1958 in der benannten Klinik ad exitum kam. Wir haben hier ein Krankheitsbild vor uns, das mit Wahrscheinlichkeit als Ausdruck einer allgemeinen Allergie bei Ausbildung inkompletter Auto-Antikörper also als fehlgeleitete Immunreaktionskrankheit bezeichnet werden darf.

Bevor wir nun aber auf die Anamnese, die Krankengeschichte und die Befunde näher eingehen, möchten wir zunächst eine übersichtliche Darstellung über die Antikörper im einzelnen, über ihre Bildung, über ihre Arten, und ihr Auftreten bei einzelnen Krankheiten geben.

Zahlreiche Studien (Heidelberger, Kendall) beschäftigen sich mit der Zubereitung von reinen Antikörpern durch Fraktionierung des Serums. Man wollte den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Antikörper auf die Spur kommen. CHEMISCH gesehen fallen die Antikörper in die Gruppe der Holo-proteine; d. h. sie setzen sich aus Aminosäureketten zusammen und verfügen über keine prosthetischen Gruppen. Die Antikörper gehören zu der Gruppe von Proteinen, die man als Globuline bezeichnet. Der Gehalt verschiedener Globuline und Antikörper an Aminosäuren wurde bestimmt; er unterscheidet sich nicht von dem analoger Proteine aus "Normalseren". PHYSIKALISCH gesehen sind die Antikörper Makromoleküle, sie besitzen grosse Molekularmassen; man findet Molekulargewichte von der Grössenordnung 150000 - 180000; jenes eines vom Pferd gewonnenen Antipneumokokken-Polysaccharid-Antikörpers beträgt 100000. Nach Wurmser haben die menschlichen Isohämagglutinine verschiedene Molekulargewichte. 500000 für beta ($A_1 O$), 300000 für beta ($A_1 A_1$) und 170000 für beta ($O O$). Mit Hilfe der elektrophoretischen Methode liess sich feststellen, dass die Wanderungsgeschwindigkeit der Antikörper dieselbe ist wie die der Gamma-Globuline. Die Wanderungsgeschwindigkeiten verschiedener Antikörper sind nicht gleich: Das Pferde-Antitoxin hat bei Immunisierungsbeginn die Wanderungsgeschwindigkeit langsamer Gamma-Globuline, es bildet aber bald-rascher wandernde Antitoxine, deren Wanderungsgeschwindigkeit in den Bereich der Beta-Globuline fällt = Fraktion T. Die Immunelektrophorese hat diese Tatsache bestätigt.

Ort der Antikörper-Bildung

Die Hypothese von der Bildung der Antikörper im Blut aus präexistierenden Globulinen durch Einwirkung von Antigenen, hat man längst fallengelassen. Erscheinen doch Antikörper immer zuerst in Geweben. Man hat festgestellt, z. B. mit gefärbten Proteinen, dass die injizierten Antigene sich sehr schnell in den Zellen des RES anreichern. Es sind vor allem zwei Gruppen von Zellen dieses Systems, die sich an der Antikörper-Synthese beteiligen: Lymphozyten und Plasmazellen.

Zur Stützung der lymphozytären Theorie (White, Harris) werden folgende Argumente ins Feld geführt:

1. Lymphknoten sind zum grossen Teil aus Lymphozyten zusammengesetzt und enthalten viele Antikörper. Die aus dem Lymphknoten austretende Lymphe ist antikörperreicher als die dem Knoten zufließende.
2. Überträgt man ein Lymphsarkom von einem immunisierten Tier auf ein unbehandeltes, so erscheinen im Kreislauf des letzteren Antikörper. Das Lymphsarkom setzt sich aber weitgehend aus Lymphozyten zusammen.

Plasmazelltheorie:

1. Viele Befunde sprechen für die Hypothese, dass sich die Synthese von Eiweisskörpern mit Hilfe von Ribonucleinsäuren vollzieht. Lymphozyten besitzen aber nur spärliches Protoplasma, während die Plasmazellen an Ribonucleinsäuren reiches Protoplasma aufweisen. Die Plasmazellen wären eher in der Lage, Proteine zu synthetisieren. Man muss aber auch an die Möglichkeit einer Proteinsekretion protoplasmaarmer Zellen denken.
2. Der Lymphozytentheorie kann man entgegenhalten, dass bei den oben zitierten Versuchen die Anwesenheit anderer Zellen, z. B. der Plasmazellen nicht ausgeschlossen werden kann.
3. An hyperimmunisierten Tieren konnte man zeigen, dass sich Antikörper in einem Gewebe finden, das keine Lymphozyten, wohl aber Plasmazyten enthält.
4. Man kennt eine Reihe pathologischer Zustände, bei denen die Vermehrung der Gamma-Globuline parallel geht mit einer Proliferation der Plasmazellen. Der Gehalt an Plasmazellen widerspiegelt also meist den Gamma-Globulinwert im Blut.

Im normo-gamma-globulinämischen Antikörpermangelsyndrom allerdings treten Plasmazellen in erheblicher Zahl auf, obschon ein Antikörperbildungsdefekt vorliegt. Bekanntlich können ja auch plasmazelluläre Myelome und Plasmocytosen mit A- oder Hypo-Gamma-Globulinämien einhergehen. Hier erfolgt die Verminderung der Gamma-Globuline wahrscheinlich auf Kosten der Produktion abnormer Proteine. Jedenfalls ist eine vermehrte Bildung von Plasmazellen nicht immer identisch mit einer vermehrten Synthese von Antikörpern oder Gamma-Globulinen (Büngeler), sondern nur das Zeichen eines erhöhten Eiweissumsatzes. Immerhin ist ein deutlicher Parallelismus zwischen Anzahl von Plasmazellen und Gehalt an zirkulierendem Gamma-Globulin und Antikörpern in vielen Fällen unverkennbar. Zusammenhänge zwischen der Menge zirkulierender Gamma-Globuline bzw. Antikörper und der Struktur des lymphoretikulären Gewebes sind nicht immer gegeben. Auch tierexperimentell konnte Dontewill keine streng gültige Analogie zwischen morphologischem Bild und Leistung des lymphoretikulären Gewebes feststellen.

Gewisse Gegebenheiten lassen daran denken, dass auch die Lymphozyten eine Rolle im Bildungsgang der Antikörper zukommt: Es sind zelluläre Reaktionen

nachweisbar, die sich in zwei Stufen unterteilen lassen (Astrid Fagraeus):

1. Assimilation der Antigene durch Phagozytose und Verdauung in Makrophagen und Lymphozyten. Diese Phase der Antikörperbildung ist gegenüber Röntgenbestrahlung und Cortisongaben empfindlich.
2. Synthese und Freigabe der Antikörper durch Retikulumzellen, die sich während dieser Phase in Plasmazellen umwandeln.

Für die Untersuchung dieser Fragen hat sich die von Coons angegebene Methode als sehr nützlich erwiesen, wobei an Gewebsschnitten mit fluoreszenten Antigenen gearbeitet wird. Auch elektronenmikroskopisch lässt sich nachweisen, dass unter den normalen Zellen des Knochenmarks, der Milz und der Lymphknoten nur die Plasmazellen bei der Eiweissbildung eine Rolle spielen. Sie allein weisen ein aus konzentrischen Membranen und Granula aufgebautes Ergastoblasma auf (Braunsteiner und Pakesch), das als morphologischer Beweis für die Proteinsekretion angesehen wird. Ebenso wie lymphatische Plasmazellen und Blutplasmazellen zeigen auch phagozytierende Retikulumzellen kein Ergastoblasma. In der Kaninchenmilz lassen sich nach Injektion lebender Typhusbakterien die beiden Zellsysteme, die phagozytierenden Makrophagen und die sezernierenden mit einem Ergastoblasma ausgestatteten Plasmazellen, nebeneinander nachweisen. Ausstülpungen des Protoplasmas der Makrophagen liegen manchmal in entsprechenden Eindrücken des Plasmazelleibes, was als morphologischer Beleg für die Arbeitsgemeinschaft beider Zellarten der Antikörperbildung angesehen wird. Die Antikörperbildung scheint an die Organe Milz und Lymphknoten, in geringem Umfang an die Leber, und schliesslich an die Thymusdrüse gebunden zu sein.

In den letzten Jahren sind viele Fälle von A-Gamma-Globulinämie bekannt geworden, wobei eine starke Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infekten besteht, während Viruskrankheiten und Tuberkulose nicht gehäuft auftreten. Eine Abwehrschwäche kann auch bei normalen oder erhöhten Gamma-Globulinwerten auftreten.

Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der Plasmazellen

(Aus dem Path. Institut der Universität München)

Sowohl nach Injektion von thyreotropem Hormon, wie auch von Hyaluronidase findet man zuerst eine Verquellung der Gefässwände, d.h. Permeabilitätsstörungen mit Austritt von Blutbestandteilen. An solchen Stellen finden sich später dichte Infiltrationen von Plasmazellen. Neben den Zellinfiltrationen lassen sich auch Plasmabestandteile färberisch nachweisen. Ausserdem ist es möglich bei gleichzeitiger Injektion eines sich an das Bluteiweiss bindenden Farbstoffes den Austritt von Bluteiweiss in das perivaskuläre Gewebe darzustellen. Die zeitliche Aufeinanderfolge der Veränderungen ermöglicht eine durch die Versuchsanordnung weitgehend beweisbare Erklärung für das Auftreten von Plasmazellen im perivaskulären Gewebe zu geben. Durch die hochdosierte Behandlung mit thyreo-

tropem Hormon oder mit Hyaluronidase entsteht eine Gefässwandverquellung, wobei der Mechanismus der Hormonwirkung möglicherweise der gleiche ist, d. h. über eine Hyaluronidasewirkung abläuft. Die Gefässwandverquellungen bedingen den Austritt von Plasmabestandteilen in das umgebende Gewebe, die offenbar durch Plasmazellen, retikuläre Zellen und grosse protoplasmareiche intraalveolär liegende Makrophagen resorbiert werden. Die Versuche beweisen, dass die Plasmazellen auch resorbierende Funktion ausüben können, und dass das Auftreten solcher Zellelemente nicht immer als Zeichen der Sekretion oder gar der Antikörperbildung gedeutet werden darf. Diese Zellen treten in diesen Versuchen auf, ohne dass eine Eiweisstoffwechselstörung vorliegt. Es muss demnach den Plasmazellen ebenso eine sezernierende, wie resorbierende Funktion zugesprochen werden.

Mechanismus der Antikörperbildung

Die Verwendung markierter Antigene erlaubt es, das Schicksal dieser Stoffe im Organismus zu verfolgen, z. B. Koppelung von Proteinen mit einem Farbstoff oder mit einem radioaktiven Element. Man stellt fest, dass sich während der ersten vier Tage die markierten Antigene in der Zirkulation gleich verhalten wie markierte, autonome Proteine. Nach dem siebenten Tag erfolgt ein rascher Abfall des Blutspiegels an markiertem Antigen durch Antikörperbildung, im Gegensatz zum kontinuierlich langsamen Abfall der Konzentration markierter autonomer Proteine. Nach einiger Zeit kann man die antigenen Proteine in den Zellen des RES wiederfinden.

Die Molekulargröße spielt für die Antigenizität eines Stoffes eine bestimmte Rolle. Man weiss, dass die Nieren Eiweisskörper von über 60000 zurückhalten. Stoffe eines niedrigeren Molekulargewichtes können vermutlich schnell ausgeschieden werden, und dürften so nur weniger leicht antigen wirken. Jedoch ist das Ovalbumin mit 40000 ein ausgezeichnetes Antigen, obwohl es beim Kaninchen im Urin leicht ausgeschieden wird. Eine Erklärung ist die, dass selbst während des kurzen Aufenthalts des Antigens im Kreislauf eine ausreichende Menge davon in den Zellen des RES festgehalten wurde, um die Bildung von Antikörpern zu veranlassen. Man erkannte auch, dass man die Ausbeute von Antikörpern verbessern kann, indem man Antigene in Form eines Adsorbates oder mit Stoffen einbringt, die man als "Adjuvantien" bezeichnet. Wie soll man sich nun den Wirkungsmechanismus vorstellen? Die Diffusion von Antigenen wird dadurch vielleicht in Grenzen gehalten, ihre Elimination verzögert. Die an unlösliche Stoffe adsorbierten Antigene unterliegen leichter den Phagozyten als dieselben Antigene in löslicher Form.

Über die Umwandlung von Antigen in Antikörper bestehen heute zwei Theorien

1. HAUROWITZ:

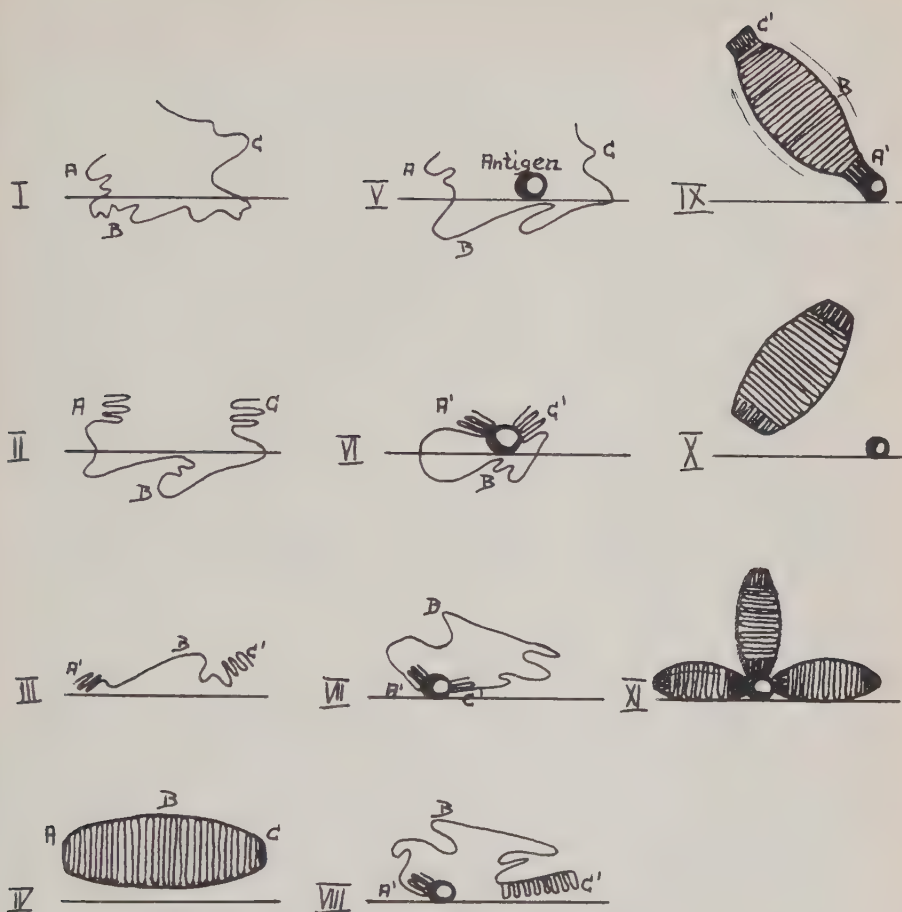
Das Antigen übt einen Einfluss aus, indem es die normale Synthese der Globuline so modifiziert, dass die neugebildeten Globuline eine Konfiguration aufweisen, die sie derjenigen des Antigens anpasst. Haurowitz nimmt in den Zellen "chemische Organisatoren an, welche die enzymatische Proteinsynthese so führen, dass sie die für Species spezifische oder gewebsspezifische Konfiguration aufweisen". Die Proteinsynthese würde sich nach einem Modell vollziehen. Unter dem Einfluss des Antigens würde sich das Modell verändern. Die Synthese würde zu Molekülen (Antikörper) führen, deren Struktur den Gruppierungen an der Oberfläche der Antigenmoleküle angepasst ist. Wenn Haurowitz meint, dass die Struktur und Ladung der unter solchen Bedingungen entstehenden Globuline der Struktur und Ladung der determinierenden Antigengruppen angepasst ist, "wie eine Galvanoplastik einer kompliziert geformten Elektrode", ist diese Aussage wohl nur als modernisierter Vergleich vom Typus des "ins Schloss passenden Schlüssels" zu bewerten.

Hypothese von Pauling:

Er ging ganz von der Vorstellung ab, dass sich der Antikörper in seinem strukturellen Aufbau von einem normalen Globulin unterscheidet. Pauling vertritt den Standpunkt, dass die Antikörper dieselben Polypeptidketten enthalten wie die normalen Globuline und dass die Differenz nur die Konfiguration der Ketten, präziser die Art betreffe, wie sie im Molekül aufgerollt sind. Pauling hat durch schematische Zeichnungen den Prozess der Antikörperbildung, wie er sich nach seinem Dafürhalten abspielen würde, illustriert.

Erklärungen zu den Abbildungen:

Die Figuren I - IV stellen die Bildung eines normalen Globulinmoleküls dar. Es wird angenommen, dass die Aminosäurereste in den mittleren Teilen (B) einer in Synthese begriffenen langen Polypeptidkette relativ stabil angeordnet sind, während die beiden Enden A und C mit einer instabilen Konfiguration frei werden und daher die Tendenz haben, einem anderen, möglichst stabilem Zustand zuzustreben. Diese Tendenz kann dadurch bestätigt werden, dass sich die Enden aufrollen bzw. falten, wobei H-Bindungen und andere schwache Bindungen in Aktion treten. Schliesslich wird auch die zentrale Partie der Kette frei (III) und in den Faltungsprozess, der für den freien Zustand das Optimum der Stabilität repräsentiert, miteinbezogen und damit wäre die endgültige Form des Globulinmoleküls (IV) perfekt. Im Prinzip der gleiche Vorgang spielt sich nach Pauling ab, wenn sich am Orte des Freiwerdens der Kettenenden ein Antigenmolekül befindet (V u. VI); auch in diesem Falle falten sich die Enden, aber nicht in gleicher Weise, als wenn kein Antigenmolekül vorhanden wäre; denn die Atome und Gruppen an



der Oberfläche dieses Moleküls ziehen komplementäre Teile der Peptidketten an und stoßen andere ab, sodass sich eine Konfiguration herausbildet, welche in Gegenwart des Antigens stabil ist und von diesem infolge ihrer komplementären Struktur angezogen wird. Wenn nun auch der zentrale Teil der Peptidkette am Orte ihrer Synthese frei wird, kann nach Pauling zweierlei geschehen: Sind die anziehenden Kräfte zwischen dem Antigen und den Enden der Peptidkette sehr stark, so bleiben beide aneinander gebunden und dieser für die Immunkörperproduktion belanglose Zustand kann unbegrenzt lange bestehen; sind sie schwächer, so kann sich ein Ende vom Antigen lösen (VIII), die zentralen Partien rollen sich normal auf (IX) und schliesslich wird das ganze Antikörpermolekül frei (X). Figur XI zeigt die vollständige Absättigung eines Antigenmoleküls durch Antikörper, welche die Fähigkeit der Antikörperproduktion aufhebt.

Pauling selbst hat darauf aufmerksam gemacht, dass seine Theorie die Möglichkeit einer unbegrenzten Zahl von Konfigurationen für die Enden der Polypeptidketten fordert, was nur vorstellbar ist, wenn alle diese Konfigurationen denselben Energiegehalt besitzen würden, da sonst eine spezifische Anpassung an eine unbegrenzte Zahl von Antigenen nicht stattfinden könnte. Auch hier hat Pauling eine Hilfhypothese zur Hand, dass nämlich die Kettenenden sehr reich an Prolin- und Oxyprolinresten sein dürften, welche das Zustandekommen stabiler Konfigurationen verhindern oder erschweren. Aus der bildlichen Darstellung ergibt sich, dass die Peptidketten, welche den fertigen und nach der Ablösung vom Antigenmolekül frei werdenden Antikörper repräsentieren, zwei aktive, mit der spezifischen Affinität zum Antikörper ausgestattete Enden haben, also bivalent sein müssten. Gerade an diesem Punkt gehen aber die Ansichten der Autoren weit auseinander, wovon an einer anderen Stelle dieser Abhandlung die Rede sein soll.

2. BURNET UND FENNER:

- a) Das enzymatische System der Antikörpersynthese wird durch das Antigen modifiziert.
- b) Die Fähigkeit, Antikörper zu bilden wird auf Tochterzellen vererbt; die Anwesenheit der Antigene ist nicht nötig, um die Eigenschaft Antikörper zu bilden, zu erhalten.

Diskussion:

Für die Theorie von Burnet spricht die Latenzzeit und die rasche Reaktion nach einer Wiederholungsinjektion: Die Latenzzeit wird durch die für die Neubildung eines enzymatischen Systems benötigte Zeit bestimmt, während die rasche Reaktion auf eine Wiederholungsinjektion mit dem Vorhandensein eines enzymatischen Systems erklärt werden kann. Die Hypothese von der Eigenschaft der Weitergabe der Antikörper einer Mutterzelle auf eine Tochterzelle wird durch die Versuche Coons bestätigt: Er konnte zeigen, dass nach der ersten Antigeninjektion nur isolierte Milzzellen Antikörper enthalten, während nach der zweiten Injektion die antikörperhaltigen Zellen in Häufchen geordnet liegen. Trotzdem ist gegen die "Vererbung" der Antikörperbildungsfähigkeit ein erheblicher Einwand vorzubringen: Wäre es so, müsste man damit rechnen, dass ein immunisierter Organismus ununterbrochen Antikörper bilden würde - was aber der Wirklichkeit nicht entspricht! Noch ein zweites Argument kann eingeworfen werden: Es gibt doch sehr, sehr viele antigene Substanzen. Also wären ungezählte, immer neue enzymatische Systeme notwendig, um spezifische Antikörper für jedes Antigen zu bilden, was sehr fraglich erscheint. Die Hypothese vom "Modell" wird der Vielfalt der möglicherweise gebildeten Antikörper schon eher gerecht. Dagegen kann diese Hypothese das rasche Auftreten von Zweitreaktionen nicht erklären; ausserdem setzt sie die konstante Anwesenheit des Antigens an dem Ort der Antikörperbildung voraus; man glaubt aber, sobald Antikörper im Kreislauf erscheinen, könne das Antigen nicht mehr im Organismus vorhanden sein.

Heute entwirft man folgendes Schema der Antikörperbildung:

Ein von einer Zelle phagozytiertes Antigen unterliegt dem Abbau. Die frei werdenden Spaltprodukte wirken unabhängig, was die Vielzahl der gegen ein einziges Molekül gebildeten Antikörper erklären würde. Diese Spaltprodukte werden nun (Phagozytose?) auf eine andere Kategorie von Zellen übertragen, welche das "Modell" oder das enzymatische System, das Ribonucleinsäuren enthält, entwickeln. Es wird angenommen, dass aus dieser Zellkategorie Plasmazellen werden -- Antikörpersynthese. Die Latenzzeit würde durch die vielen Umsetzungsvorgänge erklärt. Wenn nun der Lebenszyklus der Plasmazellen sich erschöpft, könnte die Antikörperbildung nur unter der Bedingung vonstatten gehen, dass noch Mutterzellen vorhanden sind, oder es müsste das "Modell" oder enzymatische System von anderen Zellen aufgenommen werden, was wahrscheinlich ist; vielleicht sind es Lymphozyten (Versuche der Übertragung des Antikörperbildungsvermögens!). Dieses System könnte auch über einige Zeit funktionieren. Es wäre sowohl durch das Übrigbleiben von Antigen als auch des Modells oder enzymatischen Systems begrenzt, sozusagen abhängig von der Lebensdauer korrespondierender Moleküle. Wenn man während dieser Zeit eine Zweitinjektion macht, so konnten zwei Mechanismen spielen: Einerseits der, der vorausgegangen ist; andererseits eine Aktivierung des schon bestehenden Mechanismus, der eine Vervielfachung der schon in Anspruch genommenen Zellen zur Folge haben würde (Art Auslese), wodurch die rasche Reaktion und Vermehrung der antikörperproduzierenden Zellen, damit der Anstieg des Antikörperspiegels zu erklären wäre. Unterlässt man eine Wiederholungsinjektion, so verlöscht der Prozess, wenn das Antigen nicht länger im Organismus bestehen bleibt. Die Existenz von Antikörpern verschiedener chemischer Eigenschaften, wenngleich spezifisch für dasselbe Antigen, z. B. beim hyperimmunisierten Pferd, könnte man darauf zurückführen, dass man im Laufe der Zeit die injizierten Dosen erhöht, was ein immer weiteres Vordringen des Antigens vom Injektionsort nach sich ziehen müsste. Es könnte eindringen in die Milz, in die Lymphknoten, in das Knochenmark, usw. Es ist durchaus denkbar, dass die Zellen je nach dem Ort, wo sich die Synthese abspielt, Globuline mit geringen Unterschieden bilden, obgleich alle diese, da ihnen derselbe Anlass zugrundeliegt, fähig wären, sich mit demselben Antigen zu vereinigen.

Autoantikörperbildungen

Nach der klassischen Definition muss ein Antigen exogener Natur sein. Man kennt heute aber viele Fälle, wo die Injektion einer endogenen Substanz Antikörper hervorrufen kann, die sich mit diesen endogenen Substanzen verbinden, oder es entstehen Schäden, die denen identisch sind, die mit heterologen Antikörpern hervorgerufen wurden. Diese Geschehnisse versuchen wieder Hypothesen zu erklären:

1. Eine endogene Substanz, die durch eine Verletzung oder ein infektiöses Agens verändert wurde, kann für den Organismus antigen wirken:

a) Handelt es sich um dauernde Veränderungen (chronische Infektion), so ist auch eine dauernde Schädigung anzunehmen. Es werden dabei aber keine wirklichen Autoantikörper gebildet, da eine Substanzänderung durch ein exogenes Agens vorliegt.

b) Handelt es sich aber um vorübergehende Änderungen, so ist das Bestehenbleiben einer eventuellen Schädigung schwer zu erklären. Man dachte hierbei an gekreuzte Reaktionen, was besagt, dass die gegen eine veränderte körpereigene Substanz gebildeten Antikörper nicht nur mit dem "antigenen Motiv", sondern auch mit den intakt gebliebenen Teilen des Moleküls reagieren. Eine solche kann nicht ausgeschlossen werden. - Dieser Hypothese fehlen aber gültige Beweise.

2. Die wesentliche Eigenschaft der Antikörper ist ihr Vermögen, sich mit einem Antigen zu vereinigen. Die normalen Globuline haben die Aufgabe des Transportes verschiedener Stoffe, so der Kohlehydrate, Lipoide, Hormone, usw. Diese Verhältnisse verleiten zu der Annahme, dass die normalen Globuline und Antikörper dieselbe Rolle spielen: Die der Bindung und Vereinigung und des Transportes von Stoffen. Es würde also keine wesentliche Differenz zwischen normalen Globulinen und Antikörpern bestehen, und der Bindungsmechanismus der letzteren wäre keine spezielle Verteidigungseinrichtung, sondern ein allgemein physiologischer Bildungsmechanismus von Stoffen, die sich mehr oder weniger spezifisch mit bestimmten Substanzen vereinigen können. Man folgert, dass der Organismus im Falle eines übertriebenen Abbaues verschiedener Zellen mit der Bildung von mehr Globulinen reagiert, die sich mit diesen Zerfallsprodukten vereinigen können. Die Globuline, die man unter der Bezeichnung Autoantikörper zusammenfasst, können also nur als Steigerung des normalen Geschehens angesehen werden. Meist ist ihre Konzentration im Serum normaler Individuen zu schwach, als dass man sie erfassen könnte.

3. Die dritte Hypothese geht nun von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus: Es ist notwendig, nur diejenigen Stoffe als wirklich endogen anzunehmen, die embryonal bereits vor einem bestimmten Entwicklungsstadium auftreten. Die Stoffe hingegen, deren Synthese erst nach jenem Stadium abläuft, oder die im Organismus an einem Platz gelagert sind, wo sie normalerweise nie mit den Zellen in Berührung kommen, die an der Antikörpersynthese teilnehmen, sollen für die Zellen als exogen aufgefasst werden und folglich fähig sein, die Bildung von Antikörpern anzuregen. Wenn nun Stoffe dieser Art aus irgendeinem Grund (Trauma, Infektion) mit den Zellen, die Antikörper zu bilden vermögen, in Berührung kommen, so vermöchten sie die Bildung von Antikörpern auszulösen, welche den Namen Autoantikörper verdienen, da sie mit Stoffen reagieren die dem gleichen Organismus entstammen. Es muss unterstrichen werden, dass der Mechanismus der Antikörperbildung, der mehrere Zellkategorien einbezieht, in Zellen mesodermalen Ursprungs abläuft. Alle sogenannten "autoallergischen" Krankheiten, die experimentell verwirklicht werden konnten, vollziehen sich in Geweben anderen Ursprungs: Ektoderm, Entoderm, Keimzellen, was auch

Waksman neuerdings bemerkte. Erwähnt seien auch noch die Untersuchungen von Frl. G. Bourdon, bei denen nie die Bildung von Autoantikörpern oder Nierenschädigung bei Kaninchen beobachtet wurde, denen auf verschiedenen Wegen Gewebsbrei oder Extrakte ihrer Nieren einverleibt wurden. Es handelt sich in diesem Falle um mesodermales Gewebe.

4. Dagegen bringen nun die Versuche von Schwentker und Comptoir, insbesondere aber von Cavelti wesentlich interessantere Perspektiven: Diese Autoren bebrüteten Nierenbrei von Ratten mit virulenten Streptokokken oder Vakzine und spritzten diesen Brei anderen Ratten intraperitoneal. Dadurch wurde eigenartigerweise bei den Empfängertieren die Bildung von Antikörpern, die sich gegen die eigene Niere des Tieres richten (sog. Organ-Auto-Antikörper) angeregt. Die Autoren haben dabei ferner Nierenerkrankungen beobachtet, die sie als echte Glomerulonephritiden deuteten. Sie entwickelten eine Theorie, dass die menschliche Nephritis durch Autoantikörperbildung zustande käme, wenn Streptokokken das Niereneiweiss erreichen und irgendwie "verändern", wodurch es für den eigenen Körper antigen werde. Dies führe zu Autoantikörperbildung gegen die eigene Niere, die dann die Nephritis erzeugen soll. Man nimmt nun an, dass die verwendeten Streptokokken das Niereneiweiss auf unbekannte Weise derart "verändern", dass es für die homologen Empfängertiere antigen wird. Die so erzeugten Antikörper reagieren nicht nur mit der veränderten, sondern auch mit der gesunden Niere.

Eine andere Möglichkeit ist die der "Schlepperwirkung" des Bakterieneiweisses; dies würde heissen, dass sich aus Nieren- plus Streptokokkeneiweiss ein Komplex von antigener Wirksamkeit bildet, der zu Antikörperbildung sowohl gegen Streptokokken- als auch gegen Niereneiweiss führt. Streptokokkeneiweiss "komplettiert" also die für sich allein nicht antigene Nierensubstanz. Sobald Halbantigene, wie hier das Niereneiweiss, die nur in komplexer Verbindung eine spezifische Antikörperbildung hervorzurufen vermögen, sind aus der Serologie als "Haptene" bekannt. Interessanterweise haben nur bestimmte Bakterien die Eigenschaft Auto-Antikörper hervorzurufen. Neben Streptokokken ist bisher noch bei Tuberkelbakterien diese Eigenschaft beobachtet worden. Misserfolge wurden dagegen bei Colibakterien und Enterokokken (Sarre und Rother) berichtet.

In letzter Zeit fiel nun im Rahmen umfangreicher klinischer Untersuchungen auf Gewebsautoantikörper bei primär nicht entzündlichen Organerkrankungen eine Häufung positiver Befunde vor allem bei Myokardschädigungen infolge Coronarinsuffizienz auf. Direkte Beziehungen zwischen serologischem "Herzantikörpernachweis" und klinischem Verlauf der Myokardinfarzierung waren ohne weiteres erkennbar! Während die Antikörperkonzentrationen in der 2. und 3. Woche nach dem klinisch feststellbaren Herzinfarkt am grössten waren, sanken sie bis zur 6. Woche in nicht mehr zu bewertende Bereiche ab. Es sind "Herzantikörper" nur während eines kurz bemessenen Zeitabschnittes, der aber der massiven Gewebsschädigung sowie der Resorptionsphase beim Infarkt entsprechen dürfte, nachweisbar. Auch die Beziehungen des serologischen Befundes zu den Veränderungen am EKG besagen

das gleiche. Deutliche Parallelen ergeben sich zu der Aktivitätssteigerung bestimmter Fermente nach Myokardinfarzierung (Horn, Amelung, Wroblewski, LaDue). Es ist nicht ausgeschlossen, dass mit dem Gewebszerfall Stoffe freigesetzt werden, die in die Zirkulation gelangen und bei besonders dispositioneller Reaktionsbereitschaft zur Entwicklung von Autoantikörpern führt. Die zeitliche Differenz zwischen Fermentsaktivitätsänderung und dem Auftreten von Herzantikörpern (Fermentaktivitätsänderung vom 2. - 6. Tag; Herzantikörper nach Ablauf der 1. - 6. Woche) lässt daran denken, dass nicht das ganze Ferment, sondern nur Abbauprodukte desselben als "Antigen" in Frage kommen. Es können Beziehungen zwischen der nachgewiesenen Organspezifität der Herzantikörper und der Organspezifität des Apofermentes bestehen. Die Hypothese von der "Antigenität" körpereigener Fermentanteile bzw. Fermentabbauprodukte bei gleichzeitiger individueller Disposition ist insofern bestechend, als sie auch die im Gegensatz zu den Häm-Antikörpern nicht vorhandene, pathogenetische Bedeutung der Gewebsautoantikörper, sowie die begrenzte Möglichkeit mit autolytischen Organextrakten homolog zu immunisieren, verständlich macht. Da die in Frage kommenden Fermente (Glutaminsäure- Oxalessigsäure - Transaminase- Milchsäuredehydrogenase) auch in den übrigen Organzellen vorkommen, können Erkrankungen anderer Organe, die mit Gewebszerfall einhergehen, ebenfalls zur Erhöhung der entsprechenden Fermentaktivitäten im Serum führen. Im gegebenen Fall kann demnach der zusätzliche Nachweis von "Herzantikörpern" bei Fermentaktivitätserhöhung in differential-diagnostischer Hinsicht eine Klärung bringen.

Bemerkenswert ist vor allem, dass sich die durchwegs negativen Ergebnisse bei Malignomen mit der nicht nachweisbaren Fermentveränderung bei neoplastischen Erkrankungen decken. Es ist möglich, dass für die im Verlauf von mikrobiell-entzündlichen Gewebsveränderungen nachweisbaren Autoantikörper - durch die Anwesenheit der Erreger bedingt - die Verhältnisse anders liegen. Es bleibt fraglich, wieweit, ausser dem gleichartigen Vermögen in vitro indirekt eine bedingt spezifische Erythrocytenagglutination zu bewirken, zwischen sog. Autoantikörpern bei degenerativen Organerkrankungen nachweisbar werden, irgendwelche Beziehungen bestehen.

Im Falle einer Hepatitis sind ebenfalls Antikörper gegen Lebergewebe nach Beginn der Krankheit nachzuweisen. Diese Autoantikörper verschwinden aber sehr bald wieder, ihre Wirkung auf die Leber ist sehr gering.

Beim akuten Rheumatismus lassen sich vorwiegend Antikörper gegen die Infektionserreger des Fokus als Bakterienagglutinine nachweisen, während beim chronischen Rheumatismus diese Antikörperfraktionen zurücktreten gegenüber solchen, die sich als Autoantikörper gegen mesenchymale Gewebe und Zellen richten. Dies lässt daran denken, dass die Bildung von Autoantikörpern Bestandteil eines circulus vitiosus ist. Die Bildung von Antikörpern erfolgt grundsätzlich nur, wenn ein Antigen vorhanden ist. Folglich muss auch das Antigen Bestandteil eines solchen Circulus sein. Gegen mesenchymale Zellbestandteile entstehen Autoantikörper primär sicher dadurch, dass im infektiösen Fokus durch die Wirkung der Infektionser-

reger Mesenchymzellen zugrunde gehen. Die daraus frei werdenden Zellbestandteile sind zunächst Haptene und können keine Antikörperbildung auslösen. Sie erlangen diese Fähigkeit vermutlich erst in Verbindung mit den körperfremden Infektionserregern und deren Toxinen, durch die sie dann zum Vollantigen komplettiert werden. Dies induziert nun die Bildung der antimesenchymalen cytotoxischen Antikörperfraktionen. Die Bildung von Autoantikörpern beruht also primär auf der Bildung von körperfremden Adjuvantien. - Man könnte sich vorstellen, dass an Stelle von körperfremden Adjuvantien auch körpereigene Stoffe treten können. Die antimesenchymalen Autoantikörper gelangen an den Bildungsstätten der Antikörper, die ebenfalls mesenchymalen Ursprungs sind, an die zell-eigenen Bausteine und reagieren mit diesen in der Art einer Antikörper-Hapten-Reaktion. Der so entstandene Symplex könnte dann vollantigene Eigenschaften gewinnen. Somit wäre also eine Haptenaktivierung von Zellbestandteilen hier durch den homologen Autoantikörper möglich. Dabei könnte die antigene Spezifität des komplettierten Haptens weiterhin erhalten bleiben. An Stelle der extrazellulären Antigene des Fokus würden also sekundär intrazelluläre Zellbestandteile treten; allerdings nur in dem speziellen Fall, wenn die Autoantikörper gegen Zellen gerichtet sind, in denen eine Antikörperbildung möglich ist. Auf Grund der histologischen Untersuchungen von Billerbeck über die Reaktionsformen des Mesenchyms ist es wahrscheinlich, dass alle Gewebe, die zum aktiven Mesenchym zählen, die Fähigkeit zur Antikörperbildung besitzen und diese bei Bedarf realisieren können. Billerbeck konnte Antikörperbildung nicht nur im RES nachweisen, sondern auch in Lymphknoten, Lymphozyten, Plasmazellen und Granulomen. Vermutlich beruht die Haptenaktivierung durch Autoantikörper im Sonderfalle des chronischen Rheumatismus darauf, dass entgegen der sonstigen Auflösung körperfremder, antigener Komplexe in den Leukozyten hier eine fermentative Trennung der Bestandteile nicht erfolgt. Zellarten, die nicht die Fähigkeit zur Antikörperbildung besitzen, können also nach dieser Hypothese nicht in einer Art reagieren, wie dies die mesenchymalen Zellen beim chronischen Rheumatismus tun. Bei diesem liegt die formale Genese darin begründet, dass die entstehenden Autoantikörper nicht nur allgemein gegen mesenchymale Zellen im Organismus gerichtet sind, sondern auch speziell gegen die Bestandteile der Zellen, in denen sie gebildet werden. Die Produktion der antimesenchymalen Antikörper muss also auch, wenn der auslösende infektiöse Fokus beseitigt ist, solange weitergehen, wie das körpereigene Zellantigen vorhanden ist bzw. bis durch irgendwelche Einflüsse die Tendenz zur Antikörperbildung generell oder im Besonderen absinkt. Beim chronischen Rheumatismus bestehen folgende Möglichkeiten zur Schädigung mesenchymaler Gewebe:

1. Die Überbelastung und Überbeanspruchung der Antikörperbildungsstätten und dadurch die Blockierung des aktiven Mesenchyms für zusätzliche Aufgaben.
2. Die cytotoxische Wirkung von Antikörperfraktionen:
 - A. Primär innerhalb der antikörperbildenden Zellen durch

- a) Ausfall der Funktion von Zellbestandteilen, die auf Grund einer Antigen-Reaktion durch die entstehenden Antikörper blockiert werden; und
- b) die antigene Wirkung des Antigen-Hapten-Symplexes, die zur weiteren Bildung von Autoantikörpern führt.

B. Sekundär durch freigewordene humorale Antikörper, die bei zu hoher Konzentration mesenchymale Zellen allgemein in der Art von 2Aa) schädigen und in antikörperbildenden Zellen erneut den autonomen Mechanismus in der Art von 2Ab) induzieren.

3. Die Verschlackung der antikörperbildenden Zellen durch das Absättigungsprodukt der cytotoxischen Antikörper mit dem zellständigen Hapten bzw. Antigen und darauf beruhende korrelative Störungen in den umgebenden Zellen durch Dysfunktion und pathogene Stoffwechselprodukte, wie z.B. sekundäre Reizstoffe (Histamin, Nekrosin u. a.).

Um das mesenchymale Hapten bzw. Antigen unschädlich zu machen, hat man an die Möglichkeit seiner Blockierung gedacht, d.h. man verändert das Hapten in seiner antigenen Spezifität so, dass die Autoantikörper nicht mehr an das Hapten gelangen. Man sieht eine Möglichkeit zur Blockierung intrazellulärer mesenchymaler Antigene bzw. Haptene durch Fragmente von homologen Autoantikörpern, die sich gegen diese Zellbestandteile richten und bei denen die Bindungsfähigkeit an das Antigen erhalten ist. Es sind verschiedene Methoden bekannt, wie Antikörper zu Bruchstücken gespalten werden können, deren Bindungsfähigkeit an das Antigen erhalten bleibt. Von Ehrlich wurden diese als Agglutinoide bezeichnet. Sie sind unvollkommene, univalente Antikörper. Eagle, Smith und Vickers, Heidelberger und Kabat berichteten über Umwandlungen von bi- in univalente Antikörper durch Diazotierung, sowie Formolbehandlung. Wright konnte dasselbe durch Harnstoffdenaturierung von Antitoxinen erreichen. 1905 hat Fleischmann über eine Umwandlung durch UV-Licht besonders unter Berücksichtigung photodynamischer Stoffe berichtet. Chemisch sollten dabei Oxydationen vor sich gehen, wie sie auch von Grabar und Prudhomme für die Wirkung von Ultraschall bei der Zerkleinerung von Makrolobulinen verantwortlich gemacht werden. Nach Basset, Macheboeuf und Wollmann dürften sich Änderungen von Antikörpern auch durch die Einwirkung grosser Drucke erreichen lassen. Die Arbeiten von Kleczkowski zeigten die Möglichkeit, durch Erwärmen präzipitierenden und agglutinierenden Antikörpern diese Fähigkeit zu nehmen und die Bindungsfähigkeit an das Antigen zu erhalten. Die Zerkleinerung der Globulinmoleküle durch Verdauung ist erwiesen. Bei dem nach Cohn dargestellten Pferde-Gamma-Globulin wurde in Versuchen von Bridgman eine Spaltung mit Pepsin in halbe Moleküle erreicht. Petermann gelang mit Papain und Bromelin gleich eine Viertelspaltung von menschlichem Immun-Gamma-Globulin. Durch enzymatische Einwirkung war es möglich, dem Serumeiweiss seinen Artcharakter zu nehmen und damit auch die schockauslösenden Fähigkeiten. Man muss annehmen, dass die antitoxische Spezifität in den ursprünglichen Antikörpern in relativ kleinen Bereichen des Moleküls lokalisiert ist und dieser Bereich auch proteolytischen Fermenten gegenüber weitgehend

resistent ist. Man vermutet, dass, je kleiner das Fragment des Antikörpermoleküls ist, das mit einem Antigen zur Wirkung kommt, umso fester es daran haftet, dass seine Avidität verstärkt ist. Möglicherweise können auch die Antikörperfragmente wegen ihrer kleineren Molekülgrösse leichter in die Zellen eindringen als normale Antikörper. Durch die Fragmentierung geht die immunbiologische Wirkung verloren. Es ist bekannt, dass die Inaktivierung von intrazellulären Viren nach überstandener Virusinfektion durch unvollkommene, univalente Antikörper erfolgt.

Ursprünglich glaubte man, dass alle Autoantikörper blutgruppenunabhängig seien, bis Weiner 1953 den ersten Autoantikörper mit einer Gruppenspezifität Anti-e nachweisen konnte; ausgerechnet e, das mit dem schwächsten Antigencharakter an erster Stelle steht. Holländer hat die Häufigkeit blutgruppenspezifischer Antikörper mit der Häufigkeit der entsprechenden Rh-Antigene verglichen und weitgehende Übereinstimmung gefunden; er folgerte, dass die Blutgruppenspezifität nicht unbedingt als Ausdruck einer Autosensibilisierung gedeutet werden müsse. (Gewisse Pflanzenextrakte verhalten sich wie anti-erythrozytäre Antikörper mit einer weitgehenden Blutgruppenspezifität). Für die Genese anti-erythrozytärer Autoantikörper kann man eine fehlerhafte Eiweissbildung annehmen, ein Paraprotein mit der nur zufälligen Spezifität eines antierythrozytären Antikörpers. Es ist aber von Bedeutung, dass Erkrankungen des RES häufig zu hämolytischen Anämien mit Vorhandensein antierythrozytärer Autoantikörper führen.

In einem Falle von hämolytischer Anämie bei Bestehen eines Ovarialtumors in Form eines mesenchymalen Mischtumors mit Verkalkung und Knochenbildung, sowie einer tuberkulösen Endometritis führte die operative Entfernung des Tumors zu einer raschen Beseitigung der Zeichen erhöhter Erythroklasie und zum Verschwinden von Anämie und Milztumor. Die immunologischen Studien liessen folgende Schlüsse zu:

1. Es handelt sich um einen antierythrozytären Autoantikörper ohne nachweisbare Blutgruppenspezifität.
2. Der Autoantikörper ist ein Gamma-Globulin.
3. Das autoantikörperhaltige Serum konnte nicht mit Tumorgewebe abgesättigt werden.

Wie hängt nun die immunohämolytische Anämie vom Ovarialtumor ab? Aus serologischen Studien geht klar hervor, dass keine antigene Verwandtschaft zwischen Tumor und Erythrozyten zu bestehen scheint. Somit liegt nicht einfach eine immunologische Kreuzreaktion vor, bei der ein Gewebe (Tumor) als die Antikörperproduktion auslösendes Antigen, ein anderes Gewebe (Erythrozyten) als Mitangriffspunkt der gebildeten Antikörper funktioniert. Klinisch tritt unmittelbar nach der Operation eine Besserung ein. Die "serologische Heilung" hinkt mehr oder weniger stark nach: Im Falle von Jones und Tillman war der Antikörpernachweis noch drei Monate nach der Operation positiv. Bei dem von Barry und Crosby beschriebenen Patienten war der Coombs-Test noch sieben Monate nach der Operation - trotz Heilung von der hämolytischen Anämie! - positiv.

Man vermutet, dass ein pathologischer Zellabbau, der die zellulären Antigene verändert, zu einer Sensibilisierung gegen die modifizierten Antigene führen kann, wobei die Antikörper auch gegen die unveränderten Zellen reagieren würden; man hat virale und bakterielle Infekte dafür verantwortlich gemacht. Oder aber es kommt zu einer allergischen Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber einem exogenen Antigen, welche die Blutzellen so verändert, dass sekundär eine Autosensibilisierung eintritt.

Bekanntlich können durch Transfusionen entstandene Isoantikörper durch weitere Transfusionen den Charakter eines gruppenunspezifischen Antikörpers annehmen.

Die Thrombozyten, Träger der Blutgruppenantigene A und B, scheinen auch noch spezielle Antigenstrukturen zu besitzen. Aus diesen Antigeneigenschaften lassen sich verschiedene Antikörperarten ableiten:

1. Heteroantikörper;
2. Isoantikörper;
3. Autoantikörper (Panagglutinine);
4. Allergische Antikörper (medikamentös).

Über den Wirkungsmechanismus dieser Antikörper stehen sich zur Zeit zwei Ansichten gegenüber: Man glaubt (Ackroyd), dass das Antigen ein Komplex von Thrombozyt und Allergen darstellt, gegen den der Antikörper gebildet wird. Miescher vertritt die Ansicht, dass erst eine Reaktion zwischen einem Allergen und einem frei zirkulierenden Antikörper statt hat; der Antigen-Antikörper-Komplex bringt erst dann die Plättchen zur Agglutination.

Bei den thrombozytären Antikörpern handelt es sich um Globuline, ihre Wirksamkeit behalten sie in einem Temperaturbereich von -5° Celsius und $+56^{\circ}$ Celsius; eine Verminderung ihrer Wirksamkeit wurde bei p_H -Verschiebungen festgestellt. Alle Antikörperarten haben die Fähigkeit Plättchen zur Agglutination zu bringen; sie besitzen auch lytische Fähigkeit, und regen zur Phagozytose antikörperbeladener Zellen an. Darauf beruht ein Teil der heutigen Nachweismethoden; allerdings kann nicht in jedem Falle eine Unterscheidung in Iso- und Autoantikörper getroffen werden. Positive Befunde hatte man bei Morbus Werlhof, bei erworbenen hämolytischen Anämien und bei Panmyelopathien.

Die Leukozyten stellen Antigene dar, die eine Antikörperproduktion auslösen können:

1. Heterospezifische Antikörper;
2. Iso- und Immunoantikörper;
3. Autoantikörper: a) zytoplasmatische (Granulozyten-Lymphozyten)
b) Kernautoantikörper (L. E. ?)

Die leukozytären Autoantikörper gehören der Gamma-Globulinfraction an; ihr Temperaturoptimum liegt bei 37° Celsius; ihre p_H -Wirkungsbreite reicht von $p_H 6,5$ bis $p_H 9,2$. Es lässt sich aber heute noch nicht entscheiden, ob es sich um echte Autoantikörper handelt, die durch eine Antigenstimulation (körperfremd ge-

wordene Leukozyten) entstanden sind, oder ob sie Begleitphänomene bestimmter Gewebläsionen sind oder Paraproteine, die zufällig antileukozytäre Wirkung entfalten. Das Auftreten leukozytärer Autoantikörper ist charakterisiert durch eine bland verlaufende Leukopenie, wobei vorwiegend die Granulozyten vermindert sind; dementsprechend zeigt sich eine Linksverschiebung.

Einer besonderen Erwähnung bedarf der sogenannte L.E. -Faktor: Ihm muss unter allen Umständen Autoantikörpernatur zugeschrieben werden. Der L.E. -Faktor ist spezifisch gegen Zellkerne gerichtet, kann auf diese adsorbiert und anschliessend wieder davon eluiert werden. An vitalen Leukozyten ruft er die für das L.E. -Phänomen bekannten Veränderungen hervor: Kernquellung, Ruptur der Zellmembran, Ablösung des Zytoplasmas vom Kern, Phagozytose des freien Kernkörpers.

Angriffsort der Antigen-Antikörper-Reaktion kann das Blut und können die Blutbildungsstätten sein - oder beides. Voraussetzung für die agglutinierende Wirkung eines Antikörpers ist die freie Suspension der reagierenden Zellen im Blutplasma. Dieselbe Reaktion, deren Ablauf zur Agglutination beispielsweise Neutrophiler im Blut und damit zu ihrer Absonderung aus dem Kreislauf führt, wird bei Angriff an den noch im Knochenmarksverband befindlichen Elementen der neutrophilen Reihe ohne Wirkung bleiben. Andererseits spielen sich im Gewebsverband allergische Reaktionen ab, für deren Ablauf im Blut die Voraussetzungen fehlen. Erfolgt der allergische Reaktionsangriff an den Erythrozyten des kreisenden Blutes, so resultiert das Krankheitsbild der hämolytischen Anämie, während allergische Schädigung des roten Systems im Knochenmark zur aplastischen Anämie führt. Für das leukozytäre und thrombozytäre System wirken sich "Markhemmung" und periphere Zellzerstörung gleichsinnig aus; wohl aber mag sich hier ein Unterschied im Knochenmarksbefund zeigen, und die Auffassung ist nicht unbegründet, dass die am Mark angreifende Reaktion zu einer Markhypo-, die im Blut sich abspielende zu einer Markhyperplasie führt.

Während sich im Zellbereich der Angriff der Antigen-Antikörper-Reaktion im Allgemeinen an der Zelloberfläche, also am Zytoplasma abspielt, so diekutiert Miescher auch einen primären Angriff an der Kernsubstanz, und zwar durch Antikern-Autoantikörper: Er konnte nämlich im Tierversuch heterologe Antikernseren gewinnen, die am Substrat polymorphkerniger Leukozyten starke Kernveränderungen bei intaktem Zytoplasma hervorriefen. Er beobachtete Phagozytose solch geschädigter Kerne durch andere Leukozyten und auch Zellrosettenbildung um freies Kernmaterial, Bilder, die dem L.E. -Phänomen sehr ähneln.

Unter Hinweis auf die bei allergischen Vorgängen nachweisbare Vermehrung der Knochenmarksplasmazellen und Wucherung retikulo-endothelialer Elemente führen Petrides und Schmengler entsprechende Veränderungen bei infektiionsallergischen Prozessen nicht so sehr auf den infektiösen als auf den allergischen Teilvorgang zurück. In manchen Fällen tritt die Wucherung der Elemente des RES so sehr in den Vordergrund, dass sie ein prägendes Syndrom erhält: Retikulose. Diese Reaktionsform des RES pflegt mit schweren Störungen des Bluteiweissbildes einherzugehen

und kann durch Verdrängung des blutbildenden Parenchyms zu den Erscheinungen der Knochenmarksinsuffizienz führen.

Auf dem Boden der experimentell am stärksten gestützten Auffassung, dass die Antikörperbildung vornehmlich in den jungen, aus den Retikulumzellen der lymphatischen Keimzentren und Milzfollikel sich ableitenden Plasmazellen erfolge, bringt Begemann die Entwicklung des grossfollikulären Lymphoblastoms mit einer übersteigerten Beantwortung antikörperbildender Reize in Verbindung.

Das Nervensystem ist mit in das allergische Geschehen als Erfolgsorgan einbezogen. Wenig klar ist die Teilnahme:

- a) Primär durch eine unmittelbare, an der Nervenzellmembran ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion, oder
- b) sekundär infolge einer im benachbarten Schockgewebe aufgetretenen Reaktion, die das Nervengewebe dann unspezifisch affiziert - durch Hypoxämie, Durchblutungsstörungen, Überträgerstoffe, u. a.

ad a) Doerr stellt sich vor, dass das mit Blut oder Lymphe angespülte Antigen auf den in der Membran der sensibilisierten Nervenzelle sitzenden Antikörper treffe und damit zu einem spezifischen allergischen Reiz werde. Lewis und Dale vertreten die Ansicht, dass an der Stelle der Antigen-Antikörper-Vereinigung eine Histaminentfesselung stattfindet; dieses Histamin veranlasse die glatte Muskulatur zur Kontraktion, die Kapillarwand zur Tonuserhöhung mit Spasmus, Dilatation und Permeabilitäts-erhöhung, die Nervenzelle zur Reizung - Juckreiz -, im Bindegewebe eine Quellung von Kernen, Grundsubstanz und Fibrillen und dabei die Entstehung von chemotaktischen Stoffen.

ad b) Die Möglichkeit einer Nachbarschaftswirkung ist nie auszuschliessen, ja sogar wahrscheinlich, da in klinischen, sowie in pathologisch-anatomischen Befunden die von den Gefässen - insbesondere den Kapillaren - ausgehenden Schädigungen dominieren. Diese mittelbare Wirkung ist bei zentralnervösen allergischen Störungen ernsthaft zu erwägen, da die Ganglienzellen ausserordentlich stoffwechsellabil sind. Aber auch die Störungen der weniger funktionslabilen nervösen Peripherie dürften selten auf eine unmittelbare allergische Schädigung der Nervenzelle zurückzuführen sein. Fröhlich konnte eine ödematöse Auflockerung und Verquellung eines Nerven zeigen, die also deutlich erkennen lassen, dass es zu strukturellen Nervenveränderungen kommt - aber wie? Bei der Serumpolyneuritis denkt man nur an ein Ödem der Nervenscheiden mit folgender Kompressionswirkung; anatomische Befunde liegen aber nicht vor. Der Juckreiz - auch Pruritus des Ekzematikers - können wohl nur auf eine spezifische, durch das Antigen-Antikörper-Produkt bewirkte Reizung der entsprechenden Tangorezeptoren (Druck, Schmerz) zurückgeführt werden, wobei offenbleiben muss, ob es dabei zu strukturellen Veränderungen an den Sinneselementen kommt, und zu welchen.

Vielheit der Antikörper bezüglich Spezifität

Es ist klar, dass eine Vielheit von Antigenen nicht nur eine Vielheit von Antikörpern entstehen lässt, sondern dass auch Überkreuzreaktionen von Antikörpern gegen gemeinschaftliche Teilantigene vorkommen, z.B. durch das Forssmann-Antigen. Die Antikörperspezifität erfasst eine gewisse chemische Teilstruktur und kann auch auf Teilstrukturen übergreifen, allerdings mit maximaler Affinität für die homologe Antigenstruktur.

Versuch von Haurowitz:

Durch die Immunisierung mit einem aus diazotiertem Atoxyl und Pferdeglobulin dargestellten Azoprotein (As - Pf) erhält man drei Antikörper, die schematisch als "Anti-As", "Anti-Pf" und "Anti-AsPf" bezeichnet werden können. Aus diesem Antikörpergemisch, das im Immunserum vorhanden sein soll, kann man durch das Antigen As nur Anti-As, durch das Antigen Pf nur Anti-Pf, aber mit keinem von beiden Anti-AsPf ausfällen, obwohl dieser Antikörper durch das Kooperieren der Determinanten As und Pf entstanden sein muss. Mit dem Antigen As-Pf dagegen kann man sowohl Anti-AsPf, wie auch Anti-As und Anti-Pf ausfällen. Haurowitz erklärt dies so, dass die fällende Kraft eines Antigens mit der Zahl der determinierenden Faktoren zunimmt und sucht dies durch die Bestimmung der Gewichte der Niederschläge zu beweisen, die man bei der fraktionierenden Ausfällung eines Immunserums erhält, wenn man von Antigenen mit wenigen determinierenden Faktoren zu solchen mit grösserer Determinantenzahl und schliesslich zum voll determinierten homologen Antigen aufsteigt. Aber die "fällende Kraft" ist ein Begriff, in welchem das Kriterium der Spezifität nicht enthalten ist, und alle angeführten Präzipitationen verliefen spezifisch und innerhalb der spezifischen Breite quantitativ. Die geringer fällende Kraft der Antigene As oder Pf kann nicht erklären, warum sie völlig ausserstande sein sollen, den homologen Antikörper (Anti-AsPf), wenn auch nur in geringem Masse, zu beeinflussen. Haurowitz und Schwerin analysierten auch Präzipitationen, welche sich genau wie die eben beschriebenen verhielten, aber mit dem Unterschied, dass die heterologen Antigene, wenn sie vorher zu dem Immunserum zugesetzt wurden, die Präzipitation durch das homologe Antigen zu hemmen vermochten. Schematisch: Das Antigen ab erzeugt ein Anti-a, ein Anti-b und ein Anti-ab; Anti-ab kann weder durch a noch durch b gefällt werden, aber es reagiert nicht mehr mit dem homologen ab, wenn man vorher a oder b zugesetzt hat. Hier wird wieder supponiert, dass der Antikörper "Anti-ab" den beiden Determinanten "so schlecht angepasst ist, dass zu seiner Fällung beide determinante Faktoren nötig sind und dass daher nur durch das homologe Antigen ab Fällung eintritt".

Das Zustandekommen der Flockung bei der Präzipitinreaktion wird somit einerseits von der fällenden Kraft der Antigene abhängig gemacht, welche ihrerseits durch die Zahl der Determinanten im Antigenmolekül bestimmt werden soll, andererseits von der Fällbarkeit der Antikörper (Immunglobulins), die aber nicht oder nicht ausschliesslich als Funktion der vorhandenen spezifischen Antigruppen

definiert, sondern mit einer neuen Eigenschaft, nämlich mit dem Grade der Anpassung an die Determinanten des Antigens in Zusammenhang gebracht wird. Diese Anpassung soll alle möglichen Abstufungen zeigen können. Nachdem Heidelberger und Kendall den Begriff der "low-grade antibodies" aufgestellt hatten, d. h. von Antikörpern, die für sich allein nicht flocken, sondern nur bei der Fällung anderer Antikörper in die Niederschlagsbildung eingehen, macht Haurowitz auch hier nicht halt, sondern hält es für wahrscheinlich, dass alle Übergänge von gut angepassten Antikörpern über mässig angepasste und minderwertige Antikörper zu den normalen Seroglobulinen in einem Immunserum koexistieren können; er will von einem "Antikörperspektrum der Immunsera" sprechen. In diesem Spektrum werden drei Kategorien unterschieden:

1. Die schon von Heidelberger und Kendall postulierten "low-grade antibodies", deren Anpassung an die determinierende Gruppe des Antigens so unvollkommen ist, dass nur lose reversible Bindungen zustandekommen und keine direkte Ausfällung erfolgt; sie werden aber wie Haurowitz bestätigt, mitgerissen, wenn im Reaktionsvolumen Präzipitine von Höherem Aktivitätsgrad abreagieren.
2. Unvollkommene oder undifferenzierte Antikörper, welche an die Determinanten der Antigene zwar mangelhaft, aber doch gerade noch gut genug angepasst sind, um eine Ausfällung durch das homologe Antigen zu ermöglichen.
3. Differenzierte oder Spezialantikörper, die zwar im Allgemeinen noch nicht vollkommen angepasst sind, aber an spezielle Determinanten des Antigens besser; sie werden nicht nur durch homologe, sondern auch durch bestimmte heterologe Prüfungsantigene gefällt.

Undifferenzierte und Spezialantikörper vermochten Haurowitz und seine Mitarbeiter in jedem von 12 untersuchten Immunsera nachzuweisen. Auch für das Vorkommen von "low-grade antibodies" fanden sich Anhaltspunkte. Dagegen konnte in keinem Falle ein vollkommen angepasster Antikörper, der an alle Determinanten des zur Immunisierung benutzten Antigens adaptiert ist, sodass er durch jedes Prüfungsantigen quantitativ ausgeflockt wird, auch wenn dieses nur eine einzige von den Determinanten des Immunisierungsantigens enthält.

Haurowitz hat stets die Ansicht vertreten, dass alle Antikörper monovalent oder monospezifisch seien. Unter der Valenz eines Antikörpers versteht man die an dem Antikörpermolekül lokalisierte Fähigkeit, sich mit der affinen determinanten Stelle des Antigenmoleküls zu binden.

Haurowitz bekam durch Immunisierung von Kaninchen mit Komplexantigenen, welche eine Arsanilazogruppe und eine Dijodthyroisingruppe enthielten, welche also die Form AB hatten, Immunsera, welche zwei Antikörper enthielten, einen Antikörper Anti A und einen Antikörper Anti B, während sich für das Vorhandensein von Anti AB keine Anhaltspunkte ergaben; wurden solche Immunsera durch den aufeinanderfolgenden Zusatz von A und B erschöpft, so konnte keine weitere Niederschlagsbildung durch das Komplexantigen AB hervorgerufen werden. Doch ist dieses Verhalten wohl nur als Regel zu betrachten, da auch in manchen

Immunsera bivalente Antikörper nachgewiesen wurden, die den Typus Anti AB hatten und weder durch A noch durch B, sondern nur durch das Komplexantigen AB ausgeflockt wurden. Haurowitz macht auch geltend: Wären die Antikörper im Allgemeinen bivalent oder multivalent, so müsste ein relativer Antikörperüberschuss genauso wirken wie ein starkes Überwiegen der Antigene, er müsste die Bildung eines Niederschlages verhindern. Da dies aber nicht der Fall ist, kommt Haurowitz zu dem Schluss, dass nur die Antigene multivalent sein können, nicht aber die Antikörper, die abgesehen von wenigen Ausnahmen, monovalent sein müssten. -

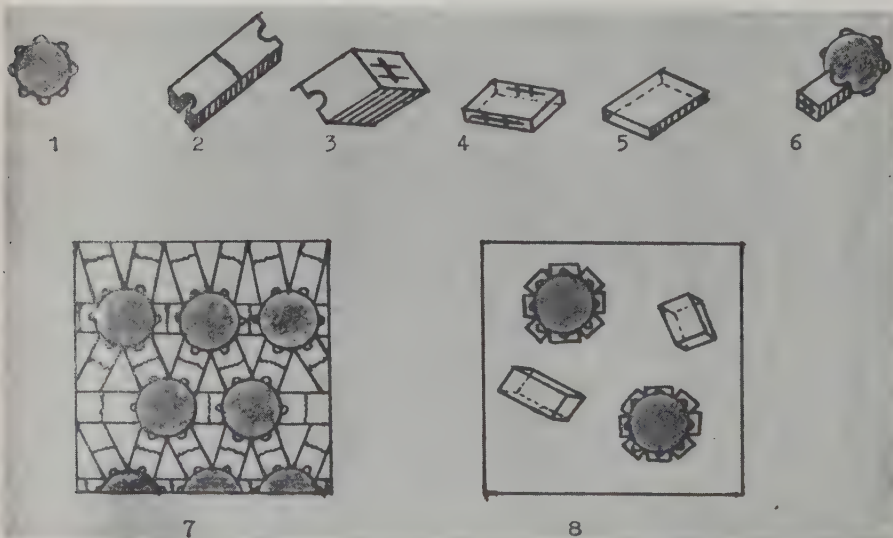
Der Ausdruck "monovalent" ist aber doppeldeutig; er kann entweder so aufgefasst werden, dass das Antikörpermolekül zwei oder mehrere Gruppen von gleicher Spezifität oder, dass es überhaupt nur eine einzige polare Gruppe besitzt, welche mit dem Antigen in Reaktion treten kann.

Im Rahmen der Vorstellung der Präzipitat- und Agglutinatbildung kommt die Agglutination von z.B. Blutzellen dadurch zustande, dass jeder bivalente Antikörper mittels jeder endständigen Valenz eine Blutzelle bindet und so fort, bis das sichtbare Agglutinat zustandekommt. Hat aber der Antikörper nur eine Valenz, so werden sich zwar an jeder Blutzelle die Antikörper mit ihren Valenzenden binden, das freie Ende des Antikörpers vermag aber wegen fehlender Valenz eine andere Blutzelle nicht zu binden. Somit bleiben die Blutzellen, obwohl sie die Antikörper gebunden haben, isoliert und auch gegenüber der Wirkung später zugesetzter bivalenter Antikörper blockiert, sodass eine sichtbare Agglutination ausbleibt.

Eisenberg und Volk hatten 1902^o gezeigt, dass agglutinierende Sera, wenn man sie einige Minuten auf 70° - 80° Celsius erhitzt, zwar nicht mehr agglutinierend wirken, dass sie aber an Bakterien gebunden werden und dadurch die Agglutination durch nichterhitzte Immunsera verhindern. Diese Umwandlung flockender Antisera in Sera, welche sich noch an das Antigen verankern, aber nicht mehr flocken, konnte durch Eingriffe der verschiedensten Art herbeigeführt werden (Doerr), und die Bindung an das Antigen kam stets darin zum Ausdruck, dass die Antisera nicht mehr wirken konnten, weil die Determinanten des Antigens durch das transformierte Derivat abgesättigt, weil sie "blockiert" waren. Dass derartige Blockaden nicht nur durch künstlich veränderte Immunsera, sondern auch durch "low-grade antibodies", die im Organismus erzeugt werden, zustandekommen können, bedarf keiner besonderen Begründung. Wiener und Peters (1940) fanden im Serum von Individuen, deren Erythrozyten den Rh-Faktor nicht enthielten und die auf die Zufuhr von Rh-Zellen mit Störungen reagierten, öfters Anti-Rh-Agglutinine. Es stellte sich aber bei Transfusionen heraus, dass es Rh-negatives und gegen die Zufuhr des Rh-Faktors äusserst empfindliche Individuen gibt, in deren Serum das Anti-Rh-Agglutinin auf dem gewöhnlichen direkten Weg nicht nachweisbar war. Wiener ging daher so vor, dass er Rh-Erythrozyten mit dem Serum solcher Individuen versetzte, die Mischungen 30 - 60 Minuten in einem Wasserbad bei 38° Celsius hielt, wobei sich die Erythrozyten sedimentierten, die überstehende Flüss-

sigkeit entfernte und nun Anti-Rh₀-Serum hinzufügte; in manchen Fällen blieb die Agglutination durch das Antiserum aus, ein Zeichen, dass die Erythrozyten "blockiert" waren und dass die untersuchte Serumprobe daher einen Antikörper enthalten haben musste, der sich mit den Rh-Zellen verband, ohne sie zu flocken, und sie dadurch inagglutinabel machte. Wiener nannte diese indirekte Methode die Blockadeprobe ("blocking test"). Den auf diese Art nachweisbaren Antikörper nannte Wiener einen "blockierenden Antikörper", und er sollte im Gegensatz zu den bivalenten Agglutininen univalent sein und darauf sollte seine Unfähigkeit beruhen, die Erythrozyten zu verklumpen. Den Grund für dieses Verhalten glaubt man darin zu sehen, dass diese monovalenten Antikörper sich mit ihren distalen Enden nicht verbinden können und dass es gewisser Zwischenstücke bedarf (X-Protein), damit die Agglutination sichtbar wird; das X-Protein, auch Konglutinin genannt, ist im natürlichen menschlichen Plasma enthalten und auch in vielen anderen Stoffen, z.B. Rinderalbumin, Pektin, Polyvinylalkohol, Gummi arabicum, Methylzellulose (Konglutinin-Substituenten).

Schematische Darstellung des Unterschiedes von bivalenten (Agglutinine) und monovalenten (Glutinine) Antikörpern (für das Rh-System)



- 1 Erythrozyt mit Rh₀-Rezeptoren
- 2 Agglutinin
- 3 Glutinin
- 4 Anti-Menschen-Globulin
- 5 X-Protein

- 6 Blockierter Rezeptor
- 7 Normale Agglutination von bivalenten Antikörpern
- 8 Blockierte Erythrozyten können durch Zwischenspaltung von X-Protein zur Agglutination gebracht werden.

Heute unterschieden Singer und Motulsky drei Klassen von Antikörpern:

1. Solche, deren Agglutination mit NaCl-Lösung sichtbar wird.
2. Solche, die zur Agglutination Konglutinin-Substituenten benötigen.
3. Solche, die nur mit Coombs-Serum zur Agglutination zu bringen sind.

Coombs-Serum bewirkt selbstverständlich auch Agglutination bei Fällen der Klasse 2.

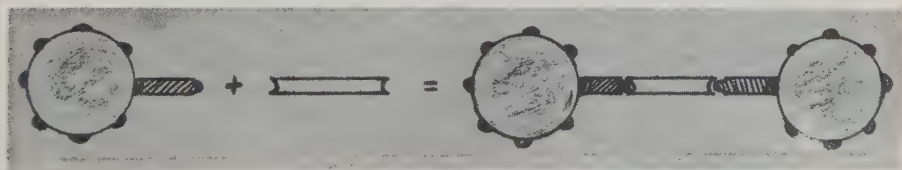
Der Nachweis inkompletter Antikörper gelingt am besten mit Hilfe des Antiglobulintestes (Coombs, Mourant und Race). In seiner direkten Form dient er zum Nachweis der an den Erythrozyten gebundenen Antikörper; die frei im Serum vorhandenen inkompletten Antikörper werden hingegen mit dem indirekten Antiglobulintest nachgewiesen.

Der direkte Coombs-Test

Patienten-Erythrozyten werden in reichlicher physiologischer NaCl-Lösung gewaschen. Die Waschprozedur wird dreimal wiederholt. Nachdem die Erythrozyten serumfrei gewaschen worden sind, stellt man daraus eine 10 - 15 % Suspension in physiologischer NaCl-Lösung her. Eine Verdünnungsreihe eines potenten Antiglobulinserums wird vorbereitet und aus jeder Verdünnungsstufe ein Tropfen auf eine in Felder eingeteilte Opalglasplatte gebracht. Zu jedem Tropfen Antiglobulinserum wird ein Tropfen Erythrozyten-Suspension zugesetzt, gründlich gemischt und auf eine Fläche von etwa 1,5 cm $\varnothing$ ausgestrichen. Unter leichtem kreisendem Kippen der Platte wird die eintretende Reaktion mit unbewaffnetem Auge beobachtet. Das Resultat wird nach 5 - 7 Minuten abgelesen. Als Kontrolle dienen: Ein Tropfen Erythrozyten-Suspension in physiologischer NaCl-Lösung, sowie Antiglobulinserum und mit schwachen inkompletten Anti-D-sensibilisierte Testerythrozyten. Der Test kann auch in kleinen Röhrchen (7 mal 50 mm) durchgeführt werden.

Schematische Darstellung des direkten Coombs-Testes:

Mit inkompletten Antikörpern
beladene Erythrozyten + Antigammaglobulin
(Coombs-Serum) = Positiver Coombs



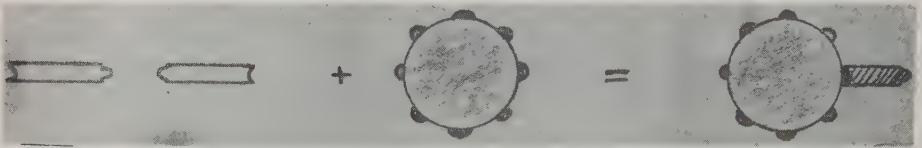
Der indirekte Coombstest

Das Patientenserum wird in kleinen Röhrchen (7 x 50 mm) mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt, indem eine geometrische Verdünnungsreihe hergestellt wird. Zu jedem Röhrchen kommt die gleiche Menge einer 5 % Suspension von Testerythrozyten. Nach 1-stündigem Bebrüten bei 37° Celsius werden die sedimentierten und nichtagglutinierten Blutkörperchen dreimal mit physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und auf der Opalglasplatte oder in Röhrchen zu je einem Tropfen eines optimal verdünnten Antiglobulinserums hinzugegeben. Das weitere Vorgehen entspricht dem Verfahren bei dem direkten Antiglobulintest.

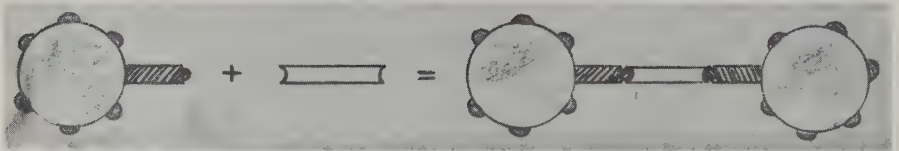
Schematische Darstellung des indirekten Coombs-Testes:

1. Phase (Aufladung der Sensibilisierung)

Inkomplette Antikörper + Testerythrozyten (mit korrespondierenden Antigenen) = Die inkompletten Antikörper binden sich an die Testerys



2. Phase (Bindung)



Singer und Motulsky teilen die positiven Befunde bei den Coombs-Reaktionen wie folgt ein:

1. Symptomatische Hämolyse; z.B. Lymphogranulom, Leukämie, Morbus Boeck, Morbus Gaucher.
2. Iso-Immunsation im Rh-, ABO- und MN-System.
3. Bei hämolytischen Krisen beim konstitutionellen hämolytischen Ikterus.
4. Idiopathische Fälle (Loutit-Anämie).

Die inkompletten Antikörper sind von besonderer Bedeutung bei der sogenannten fötalen Erythroblastose; Diese Erkrankung der Fötal- und Neugeborenenperiode beruht auf einer Sensibilisierung der Mutter gegen ihr unzutragliche fötale Blutgruppenantigene mit Übertritt der Antikörper in die Frucht, wo sie mit den Ery-

throzyten in Reaktion treten (Wiener 1939), also auf dem Mechanismus einer inversen Allergie bei der Frucht. Die Sensibilisierung kann schon von der ersten Gravidität erfolgt sein (frühere Transfusion des inkompatiblen Blutes); bei solcher Situation vermag bereits die erste Schwangerschaft eine kranke Frucht zu erbringen, während sonst erst spätere Graviditäten betroffen sind. Nur bei einem kleinen Teil der Fälle, bei denen nach der Blutgruppenformel von Mutter und Kind die Voraussetzungen für die Erkrankung gegeben wären, kommt es tatsächlich zur Erkrankung. Die ist auf unterschiedliche Potenz der Antikörperbildung von seiten der Mutter und auf noch wenig erhellte Schutzregulationen von seiten der Frucht (z. B. Plazentarschranke) zurückzuführen. Die Verfolgung des mütterlichen Antikörpertiters in der Gravidität lässt nur im Groben prognostische Schlüsse auf Auftreten und Schwere einer etwaigen Erkrankung der Frucht zu.

Grumbach und Grasser haben kürzlich auf heterospezifische Schwangerschaften und Unverträglichkeiten im ABO System hingewiesen, die sich klinisch kaum von der Erythroblastosis fötalis infolge Rh-Inkompatibilität unterscheiden. Alle Mütter der beobachteten Fälle gehörten der Blutgruppe O, vier Kinder der Gruppe A, ein Kind der Gruppe B an. Die Geburten zeigten alle einen ziemlich schweren Ikterus, eine mehr oder weniger ausgesprochene Erythroblastosis und eine gewisse Anämie. Die Prognose scheint günstiger zu sein als bei der Rh-Krankheit. Der Ikterus tritt früh auf, dauert aber nicht lange. Die Leberschädigung ist nicht besonders schwer. Im Blutaussstrich finden sich neben Erythroblasten Makrozyten und Mikrosphärozyten. Nach Wiener, Wexler und Hurst verlaufen diese ABO-Erythroblastosen teilweise aber nur mit Bildung von univalenten (inkompletten) Antikörpern.

Sehr genau studiert und diskutiert wurde der Einfluss der inkompletten Agglutinine bei der erworbenen hämolytischen Anämie Typus Loutit; Aus den serologischen Befunden geht hervor, dass die Glutinine zunächst im Serum anzutreffen sind, sich aber sofort an die Erythrozyten fixieren. Im akuten Stadium sind daher im Serum viele Glutinine nachweisbar, und der indirekte Coombs-Test ist positiv. Im Verlauf der Krankheit und deren Besserung geht der Titer im Serum zurück. Die Erythrozyten zeigen noch lange positiven direkten Coombs-Test. Gesunde Erythrozyten konnten im Patientenserum mit Glutininen aufgeladen werden (v. Schulthess). Dieser glaubt, dass die Sensibilisierung der Erythrozyten schon im Knochenmark einsetzt. Nach Beobachtungen von Wagley scheint auch in der Milz der Titer erhöht zu sein. Im Gegensatz zur Erythroblastosis fötalis bei Rh-Konstellation, wo Antigen-Antikörper-Reaktionen im Gewebe, z. B. im Gehirn, in der Leber, in der Placenta sichergestellt sind, glauben Denys und Van den Broucke annehmen zu können, dass sich die Antigen-Antikörper-Reaktionen bei der Loutit Anämie auf die Erythrozytenmembran beschränkt. Was aber bedingt nun die Hämolysen bei der Loutit* Anämie? Einerseits muss in vivo! eine intravasale Agglutination eintreten, indem das Plasma nicht durch NaCl-Lösung verdünnt wird. Die Agglutination bewirkt aber eine stark erhöhte mechanische Vulnerabilität der roten Blutkörperchen. Andererseits treten die globulinartigen Antikörper in eine Beziehung zur Erythrozytenmembran, welche eine Umwandlung zum Sphärozyten her-

beiführt. Kurz, die blockierenden Antikörper wirken wie toxische Hämolsine. Entsprechend der Tatsache, dass die inkompletten Antikörper vom Serum aus an die Erythrozyten herantreten, ist die Überlebensdauer transfundierter Erythrozyten bei der Loutit* Anämie sehr kurz, die Erfolge der Transfusion daher schlecht. - Alle Autoren sind sich darin einig, dass die aufgefundenen Glutinine mit dem Rh-System nichts zu tun haben, dass sie anderen Ursprungs sein müssen. Es besteht auch kein Zusammenhang mit Kälteagglutininen, indem die Reaktion in der Kälte genauso verläuft wie in der Wärme (v. Schulthess). Nur bei hohen Glutinin-Titern und entsprechend akutem klinischem Verlauf konnte in vitro Hämolyse nachgewiesen werden (Dacie). Ob und inwieweit das Komplement mit seinen Titterschwankungen, oder das physiologisch vorhandene X-Protein, oder das von Loutit vorgeschlagene Cohämolsin bei der Pathogenese der Krankheit beteiligt sind, ist zur Zeit noch unklar.

Vollständig negative Coombs-Tests wurden gefunden bei:

1. Physikalischen und chemischen Vergiftungshämolsen.
2. Sichelzellanämie.
3. Cooley-Anämie.
4. Marchiafava-Anämie.

Als sicher darf heute angenommen werden, dass solche blockierende Antikörper nicht nur im Rh-System, sondern durch Iso-Immunisierung auch im ABO-System und MN-System entstehen können. Es wurden auch schon inkomplette Kälteagglutinine gefunden (Wiener). Wichtig ist, bei fraglichen idiopathischen Glutininen den Rh-Faktor mit Sicherheit ausschliessen zu können. Nach Singer geht man folgendermassen vor:

	Rh-Sensibilisierung durch zirkulierende Antikörper	Loutit-Anämie mit zirkulierende Antikörper	ohne zirkulierende Antikörper
Dir. Coombs-Test mit Patienten-Erythrozyten	positiv	positiv	positiv
Indir. Coombs-Test mit Patienten-Serum gegen O-RH + Zellen	positiv	positiv	negativ
Indir. Coombs-Test mit Patienten-Serum gegen O-Rh- Zellen	negativ	positiv	negativ

TÖDLICHES ALLERGISCHES KRANKHEITSBILD MIT POLYNEURITIS UND THROMBOPENISCHER THROMBOSE

1957 und 1958 hatten wir einen Patienten zu betreuen, der ein ungewöhnliches Symptomenbild bot und dessen unaufhaltsam zum Tode führendes Leiden zu immer erneuten pathogenetischen Überlegungen Anlass gab:

Der 55-jährige Richtmeister St. M. kam am 11.1.1957 wegen Gangstörungen zu uns. Die Erkrankung hatte, wie der Patient meinte, schon vor vier Jahren mit einer eigenartigen juckenden Quaddel- und Fleckenbildung am Gesäss nach längerem Sitzen im Wirtshaus begonnen; der Patient schob die Schuld auf den Alkohol, weil sie besonders deutlich nach Schnaps- und Biergenuss auftrat. In den folgenden Jahren machten sich solche Quaddelbildungen in grosser Zahl auch an beiden Ober- und Unterschenkeln bemerkbar; die Unterschenkel bekamen allmählich eine blaurote Verfärbung. Es trat immer wieder Juckreiz auf an den betreffenden Stellen, der mit den Quaddeln nach einigen Tagen verschwand. Seit dem Herbst 1956 wurde der Patient beim Gehen unsicher, vor allem des nachts, bekam ein pelziges Gefühl an beiden Händen und Füssen und war bei der Betätigung feinerer und komplizierterer Handhabungen behindert; ausserdem war er von grosser allgemeiner Müdigkeit und Schlappeheit befallen, konnte aber noch essen und nahm bislang nicht an Gewicht ab.

Wir fanden damals als Ursache der Lähmung eine typische Polyneuritis mit symmetrischen Sensibilitätsstörungen an beiden Armen und Beinen, in der Peripherie am deutlichsten ausgeprägt, mit einem Fehlen der physiologischen ASR, mit einer Abschwächung der PSR und VPR. Wir dachten differentialdiagnostisch an die Möglichkeit einer funikulären Myelose, aber der Patient hatte - wenn auch nur sehr wenig - freie Magensäure und im Blutbild und Sternalmark nichts Perniciosotypisches. Hinsichtlich der Ursache dieser Polyneuritis ventilieren wir die Möglichkeit eines Alkoholabusus, der zweifellos, wenn auch in gewissen Grenzen (6 - 8 Halbe Bier tgl., dazu gelegentlich Schnäpse) vorhanden war. Wir durften uns aber damit nicht zufrieden geben, mussten vielmehr versuchen, die Tatsache der rezidivierenden Hämorrhagien - um solche handelte es sich nämlich bei den roten Flecken - um Suggilationen also, mit dieser Polyneuritis in Verbindung zu bringen. Im Blutgerinnungssystem fand sich damals lediglich eine leichte Störung in der Produktion der Thrombozyten, die allerdings mit Werten um 100000 nur mässig vermindert waren. Das Sternalmark und das übrige periphere Blutbild waren nicht gerade auffällig - die Leukozyten bewegten sich immer an der unteren Grenze der Norm, nämlich um 3500 - 4000, und zeigten eine gewisse Linksverschiebung. Siderozyten, sowie eine basophile Tüpfelung der Erythrozyten fanden sich nicht. Eine ausgeprägte Reifungshemmung war aber im Mark nicht zu sehen. Autoantikörper konnten damals nicht nachgewiesen werden: Der quantitative Coombs-Test fiel negativ aus; Kälteagglutinine von einem Titer 1 : 16 waren nicht beweisend (erst Agglutinationstiter von über 1 : 128 müssen nach

Lippelt und Nogalski sicher als pathologisch bewertet werden). Die BKS war mit Werten um 60/90 deutlich beschleunigt, die Alpha_2 -Globuline waren geringgradig auf 12,0 - 12,5 rel. % vermehrt. Dies aber konnte wiederum nur Ausdruck der Reaktion des Organismus auf die immer erneuten Suggilationen mit der Notwendigkeit der Resorption dieses Blutes darstellen. Die Untersuchung auf Porphyrine verlief negativ. Eine Überempfindlichkeit gegen bestimmte Stoffe konnte nicht gefunden werden. Es wurden damals in der Hautklinik alle möglichen Tests vorgenommen (Penicillin, Streptomycin, Sulfonamide, Alkohol, verschiedene Pollenkörner), jedoch alle mit negativem Erfolg; der Patient hatte auch keine Eosinophilie. Immerhin traten während dieses Klinikaufenthalts drei Schübe einer erheblichen Urticaria generalisata auf, mit Quaddelbildung vor allem an beiden Beinen und leichten Suggilationen an beiden Unterschenkeln (mit leichter diffuser rötlichbrauner Verfärbung infolge Restierens von Blutextravasaten nach solchen urticariellen Schüben).

Obwohl wir also zu keiner klaren Diagnose kamen, behandelten wir die Polyneuritis mit hohen Dosen von Vit. B_{12} , Vit. B-Komplex, Vit. B_1 und erzielten damit eine vollständige Remission: Der Patient konnte laufen wie zuvor, seine Reflexe waren normal auslösbar, die Sensibilitätsstörungen waren verschwunden; nur BKS, Linksverschiebung und Alpha_2 -Globulinvermehrung blieben unverändert bestehen. Unserer Bitte, den Patienten weiterhin mit Vit. B_{12} usw. zu versorgen, konnte wegen der Unzuverlässigkeit und Ungenauigkeit des Patienten vom Hausarzt nicht entsprochen werden. So kam es zu erneuten Schüben von Blutungen unter die Haut in immer stärkerem Ausmass und - wohl im Oktober 1957 - zu einem Recidiv der Polyneuritis. Wiederum bildeten sich symmetrische Sensibilitätsstörungen und Schwäche in beiden Armen und Beinen aus, gleichzeitig aber wurde die Haut an den Beinen eigenartig welk und an den Stellen der Suggilationen entstanden schwere, trophische Geschwüre. In diesem Zustand kam der Patient am 18.12.1957 neuerdings zu uns. Er wies mehrere, bis handteller-grosse Defekte am rechten, wie auch am linken Unterschenkel, an der linken Ferse und endlich am Kreuzbein (Dekubitus) auf. Man hatte dabei den Eindruck, dass diese Ulcerationen dort entstanden waren, wo Blutungen unter die Haut erfolgt waren, wo gleichzeitig die Nervenversorgung nicht in Ordnung war und wo ausserdem das Moment eines gewissen Aufliegens hinzukam (Druck der Zahnprothese gegen das Zahnfleisch; Liegen mit gekreuzten Beinen; Ferse, Knöchel-gegend! - Abbildung 1 und 2).

Der neurologische Befund war der gleiche wie im Januar 1957, dagegen waren die Blutbefunde wesentlich differierend: Der Patient hatte eine konstante Thrombopenie mit Werten von 20000 - 25000. Die Rumpel-Leede war positiv. Die Prothrombinzeit, wie alle anderen Untersuchungen des Blutgerinnungssystems, verliefen demgegenüber normal. Die Leukozyten waren trotz der grossen Ulcera niedrig und zeigten eine deutliche Linksverschiebung, das Knochenmark war ausgesprochen zellarm, wies aber keine besondere Reifungshemmung auf. Die Zellarmut war ausgeprägt (bei einer ersten Punktion fand sich überhaupt nur leeres

Knochenmark, bzw. besser gesagt Blut); die Megakariozyten waren nicht vermehrt. Im peripheren Blutbild war neben der Leukopenie und Thrombopenie gleichzeitig eine mässige normochrome Anämie ausgeprägt. Die Erythropoese war aber im Sternalmark nicht sicher gestört. Es bestand also im Ganzen das Bild einer starken Thrombopenie bei einer Neigung zu einer allgemeinen Panmyelopathie; hinsichtlich der Ursache dieser Panmyelopathie bekamen wir dadurch einen Fingerzeig, dass beim quantitativen Coombs-Test jetzt schwach positive Autoantikörper nachgewiesen werden konnten.

Differentialdiagnostisch hatten wir schon beim ersten Klinikaufenthalt und auch diesmal an die Möglichkeit einer Periarteriitis nodosa gedacht. Wir liessen damals, wie auch jetzt Probeexcisionen am Fussrücken durchführen; damals wurde nichts gefunden, jetzt eine Endangitis: In der Intima fand sich eine polsterartige Verdickung mit Wucherung der Intima und herdförmige Hyalinisierung, der Intima aufgelagert ein in Organisation begriffener älterer Thrombus, in der Umgebung des Gefässes waren dabei keine entzündlichen Veränderungen nachweisbar.

Während weiterhin beim ersten Klinikaufenthalt Leber- und Nierenbefunde der Norm entsprachen, war diesmal von vornherein eine Niereninsuffizienz mit Erhöhung des Rest-N auf Werte um 60 - 70 mg% und der Harnsäure auf Werte bis zu 9 mg% gegeben, wobei seltsamerweise das Xanthoprotein niemals erhöht war (17 - 20 E.). Der Blutdruck war dabei normal, desgleichen der Augenhintergrund, im Urin fanden sich reichlich Leukozyten, aber keine Erythrozyten, auch kein Hämoglobin und keine Porphyrine, auch keine Vermehrung der Gallenfarbstoffe und nur geringgradig Eiweiss (Opaleszenz bis Trübung). Schubweise kam es dann allerdings zur Ausscheidung von Erythrozyten, und zwar in grosser Zahl. Die BKS war maximal beschleunigt auf Werte um 140/150. Der Mineralstoffwechsel war in Ordnung. Diesmal war ausserdem das direkte Bilirubin im Serum vermehrt, nicht dagegen das indirekte. Die Galaktose-Belastung ergab normale Werte. Die Gamma-Globuline waren nicht erhöht, sondern bewegten sich im Gegenteil an der unteren Grenze der Norm. Eine Verkürzung des Weltmann'schen Koagulationsbandes entsprach nur der Vermehrung der Alpha-Globuline, diesmal auf Werte von 13 - 15 rel. %. Die Gerinnungszeit war der Thrombopenie entsprechend auf 26 Minuten verlängert. Wir kamen also wieder zu keiner endgültigen Diagnose und neigten noch am ehesten zur Annahme einer vermehrten Bildung inkompletter Antikörper mit konsekutiver Thrombopenie und Panmyelopathie; waren aber nicht sicher, ob diese Autoantikörperbildung nicht nur die Folge des jetzigen Gewebszerfalls war oder in Wirklichkeit die Ursache des gesamten Krankheitsbildes.

Wir behandelten zunächst mit Antibiotika in Stössen, gefässabdichtenden Medikamenten (Calcium, Antihistaminica, Rutinion), Herz- und Kreislaufmitteln, wie auch wiederum mit Vit. B₁₂, Vit. B-Komplex und Vit. B₁, und führten ausserdem eine örtliche Behandlung der Dekubitalgeschwüre durch. Frühzeitig, nach 9-tägiger Behandlung, begannen wir mit einer planmässigen Cortison-ACTH-Therapie (7 Tage lang 7 Tabl. Decortin à 5 mg, dann jeden Tag um 1 Tabl. we-

niger bis zu 1 Tabl. tgl., dazu alle 10 Tage 40 E ACTH i. m.). Zweifellos ging es dabei dem Patienten zunächst überzeugend besser: Die Geschwüre reinigten sich, begannen zuzuwachsen, die Sensibilitätsstörung ging zurück, der Patient ass wieder, seine Austrocknung wurde durch Dauertropfinfusionen und kleine Bluttransfusionen gebessert, kurzum: Es ging aufwärts. Dann aber verschlechterte sich das Allgemeinbefinden, nachdem wir bereits mit Decortin auf 5 mg tgl. zurückgegangen waren: Der Patient bekam subfebrile bis febrile Temperaturen - trotz der Gabe von Tetracyclin, der Rest-N stieg weiterhin auf 76 mg%, die Harnsäure auf 6,3 mg% - trotz täglicher Dauertropfinfusionen mit Glukose, Kochsalz und Periston, und endlich bekam der Patient nach Infusion einer Darrow'schen Lösung (der Kaliumspiegel war abgesunken gewesen) einen Schüttelfrost mit nachfolgendem Temperaturanstieg auf 41° - trotz täglicher mehrmaltiger Gabe von Calcistin, Rutinon usw. Der Patient überlebte auch diesen Temperaturanstieg noch um zwei Tage, wenngleich der Kreislauf in dieser Zeit schon mühsam und nur durch nahezu halbstündige Injektionen aufrechterhalten werden konnte, und verstarb dann am 19.1.1958 im Kreislaufkollaps.

Die am 20.1.1958 durchgeführte Sektion ergab: Generalisierte Lymphknotenschwellung. Pleuraerguss links 800 ccm, rechts 600 ccm. Peritonealerguss von etwa 200 ccm. Beginnende Fettcirrhose der Leber. Weicher, fleckiger Milztumor. Trübe Schwellung der Nieren. Hämorrhagisch, nekrotisierende, zum Teil geschwürige Colitis, besonders in den distalen Colonabschnitten. Linkshypertrophiertes und beidseitig dilatiertes Fettherz. Geginggradige Lipoidose der Coronararterien. Lungenödem. Schleimhauterosionen im Magen. Fleckförmige Nebennierenrinden-Hyperplasie. Geringgradige Hypertrophie der Prostata. Thromben im plexus prostaticus. Bandscheibendegeneration.

Histologischer Untersuchungsbefund:

Lymphknoten: Mikroskopisch ein vollständiger Umbau mit starker Wucherung retikulärer Zellen bei praktisch völligem Fehlen der Lymphozyten. Die Zellen sind polymorph und entsprechen zum grossen Teil (Methylgrün-Pyroninfärbung) plasmazellulären Formen. Man findet ausserdem Retikulumzellen mit unterschiedlicher Kernform und Kerngrösse, bizarre Riesenzellen mit verklumpten Kernen, einkernige monozytäre Zellen und unreife Formen der weissen Blutbildungsreihe. Die Sinus sind stark erweitert und zeigen eine starke Proliferation der Sinusendothelien. Die Retikulumfasern sind hyalinisiert und streckenweise etwas verbreitert. Es finden sich viele Zellen mit zwei chromatinreichen Kernen und schmalem Protoplasmasaum. Einzelne Lymphozyten zeigen eine ausgesprochene faserige Narbenbildung im Retikulum und besonders im Hilus. Die Hiluslymphknoten zeigen eine starke Lymphstauung und Blutfülle der vermehrten Kapillaren. Umbau des Lymphknotens wie im übrigen lymphatischen System. Tendenz zur Faserbildung. Reichlich Kohlespeicherung, vorwiegend intrazellulär in phagozytierenden Sinusendothelien.

Diagnose: Polymorphe Aktivierung des RES.

Leber: Typischer Läppchenaufbau. Periphere, diffuse oder lokale mittel- bis grossstropfige Verfettung der Leberzellen. Verbreiterung und vermehrte Faserbildung und Hyalinisierung des Bindegewebes der Glisson'schen Felder. An der Peripherie der Leberläppchen in umschriebenen Bezirken frische Leberzelluntergänge mit Exsudatzellinfiltration. Ausserdem zeigt das Retikuloendothel, besonders in den Glisson'schen Feldern, aber auch in den Sinus eine starke Aktivierung mit den gleichen Zellformen wie im lymphatischen Gewebe.

Diagnose: Beginnende Fettcirrhose. Aktivierung des RES der Leber.

Knochenmark (Oberschenkel): Regeneratorische Blutbildungsinseln mit vorwiegend unreifen Formen der weissen Reihe. Erythropoese intakt. Wenig Megakariozyten und starke Proliferation des Retikulums in gleicher Weise wie im Lymphknoten.

Diagnose: Myeloische Hyperplasie und Aktivierung des Retikulums des Knochens.

Milz: Die normale Milzstruktur ist aufgehoben. Die Follikel sind geschwunden. Die rote Pulpa des Retikulums zeigt einen polymorphen Umbau mit starker Proliferation der Retikulumzellen und massenhaft plasmazellulären Formen, neben unreifen Zellen der weissen Reihe in den Sinusoiden. Dazwischen bizarre ein- und mehrkernige Riesenzellen.

Diagnose: Polymorphe Aktivierung des Retikulums und myeloische Hyperplasie.

Plexus brachialis: Starke ödematöse Auflockerung des Perineurimus. Proliferation retikulärer Zellen im Bereich der Gefässindifferenzzone. Nervenstrangdegenerationen. Frische Thrombosen in kleinen Arterien und Venen. Der Grenzstrang und N. femoralis zeigen analoge Veränderungen. Am Grenzstrang finden sich auch innerhalb von Ganglien Rundzell- und plasmazelluläre Infiltrate.

Diagnose: Seröse Neuritis und Nervenfaserdegeneration.

Niere: In der Rinde einzelne keilförmige Narben mit hyalinisierten Glomerula und erweiterten Harnkanälchen und Infiltraten von Plasmazellen, Lymphozyten und einzelnen Eosinophilen. Die tubuli contorti haben geschwollene und fein- bis mittelstropfige Epithelverfettung. Die Arterien und Arteriolen haben eine fibrös umgebaute Wand und bindegewebige Intimaproliferation. Ihre Indifferenzonen enthalten eine starke Proliferation von Plasmazellen, Lymphozyten und lymphozytären Zellen. Die Glomerula und die tubuli recti zeigen keine Besonderheiten.

Diagnose: Eiweiss-Lipoidnephrose, Arterio-Arteriolsklerose, Aktivierung des Mesenchyms.

Leber (Fettfärbung): Diffuse, in den mittleren und zentralen Läppchenbezirken, in den peripheren Abschnitten grosstropfige Verfettung der Leberzellen.

Herzmuskel: Starke Auflockerung des Interstitiums mit unterschiedlich dichten Infiltraten von Lymphozyten, Plasmazellen und einzelnen eosinophilen Zellformen der weissen Reihe, besonders in den Indifferenzonen der Gefässe, Herzmuskelfasern teilweise atrophisch, zeigen hie und da frische Untergänge.

Diagnose: Seröse Myokarditis. Aktivierung der Indifferenzonen der Gefässe +).

Epikrise:

Ein 55-jähriger Mann kam im Laufe eines Jahres zweimal in unsere Klinik wegen einer Polyneuritis und einer Blutungsneigung bei Thrombopenie, später Panmyelopathie. Während beim ersten Klinikaufenthalt eine Beteiligung von Leber und Niere am Krankheitsgeschehen nicht nachweisbar war, kam es beim zweiten, schliesslich zum Tode führenden Klinikaufenthalt, zu schweren Leber- und Nierenveränderungen. Die Sektion deckte dann als mögliche, wenn auch nicht wahrscheinliche Ursache der Polyneuritis eine periphere Nervenschädigung durch thrombotische Verlegung der Vasa nervorum auf. Eine Periarteriitis nodosa sowie eine Panarteriitis liessen sich sowohl durch zwei intra vitam angestellte Probeexcisionen aus dem Fussrücken als auch durch das Sektionsergebnis ausschliessen (keine Rund- und Plasmazellinfiltrate!); auch für das Vorliegen eines Lupus erythematodes disseminatus acutus ergab sich kein Anhalt. Wegen der beim zweiten Klinikaufenthalt gefundenen schwach positiven Autoantikörper beim quantitativen Coombs-Test konnte vermutet werden, dass das Krankheitsbild (mit Wahrscheinlichkeit, wenn auch nicht mit Sicherheit) als Ausdruck einer allgemeinen Allergie bei Ausbildung inkompletter Autoantikörper, also als eine fehlgeleitete Immunreaktion aufgefasst werden konnte. Klinisch wichtig dabei war die Ausbildung der massiven Thrombopenie mit Blutungsneigung, wie auch der Panmyelopathie; die Einordnung der Polyneuritis in dieses Krankheitsbild ist schwierig, da Polyneuritiden bei Thrombopenie unseres Wissens nicht beschrieben sind. Nur bei der sog. Moschcowitz'schen Erkrankung kommt es zu Thrombopenie und gleichzeitig zu einer multiplen Thromboseneigung, die vor allem die kleinen Venen und Arteriolen betrifft und zu Abflussbehinderungen im Gebiet der Vasa nervorum und dadurch zu neurologischen Störungen, also auch zu polyneuritischen Erscheinungen führen kann. Sowohl das histologische Bild bei der Probeexcision mit polsterartiger Verdickung, mit Wucherung der Intima und herdförmiger Hyalinisierung ohne entzündliche Veränderungen in der Umge-

+) Für die freundliche Überlassung des Sektionsbefundes danken wir Herrn Professor Dr. Büngeler (Direktor des Pathologischen Instituts der Universität München) bestens.

bung, sowie Thrombusauflagerung auf die Intima, als auch der Sektionsbefund mit einer serösen Neuritis mit Nervenfaserdegeneration bei bleichzeitigen frischen Thrombosen in den kleinen Arterien und Venen lassen eine solche Deutung zu, lassen andererseits allerdings den exakten Nachweis der bei der Moschcowitz'schen Erkrankung das histologische Feld beherrschenden hyalin-amorphen Thrombenmassen, die die Gefäßlichtungen völlig verstopfen, und der Ablagerungen gleicher Substanzen in der Gefäßwand, dazu Auflockerung der Gefäßwand durch Ödem, spärliche zellige Infiltrationen und Endothelproliferationen (Köhn) vermischen.

Betrachten wir das Hauptergebnis des geschilderten Krankheitsfalles, nämlich das Zusammentreffen von schwerster Thrombopenie und hämorrhagischer Diathese mit einer Polyneuritis auf sicher allergischer Basis bei wahrscheinlicher Bildung von Autoantikörpern, so drängt sich uns folgende Frage auf: Waren auch alle anderen bisher mitgeteilten Fälle von Moschcowitz'scher Erkrankung, insgesamt in der Weltliteratur etwa 70 (Harrison), solche allergische Thrombopenien mit besonderer Betonung der Ausgleichsmechanismen und damit einer Thrombose-neigung, war also eine derartige Thromboseneigung vielleicht nur eine - möglicherweise erst final einsetzende - Reaktion auf die Thrombopenie? Viele Einzelheiten unseres Falles, so vor allem der ausgesprochen allergische Verlaufsschakter des Krankheitsbildes (mit der zunächst guten Ansprechbarkeit auf Cortison und dem später völligen Versagen jeglicher Therapie), das sich unter unseren Augen veränderte, das Auftreten einer (zuvor nicht nachweisbaren) Leber- und Nierenparenchymschädigung usw., machen eine solche Annahme wahrscheinlich; gleichzeitig ergibt sich damit ein Beitrag zur Pathogenese der Polyneuritis, die als primär allergisches Krankheitsgeschehen mit einer peripheren Nervenschädigung durch thrombotische Verlegung der Vasa nervorum als mögliche Teilursache imponiert.

In der ersten Mitteilung über das im anglo-amerikanischen Schrifttum als "thrombotische thrombozytopenische Purpura" oder als "thrombotische Mikroangiopathie" bezeichnete Krankheitsbild berichtete Moschcowitz 1925 über das Zusammentreffen einer thrombopenischen Thrombose mit neurologischen Störungen und zwar einer teilweisen Lähmung des linken Armes und Beines, einer leichten Facialisparese und (am folgenden Tag) eines beidseitigen positiven Kernig'schen Zeichens. Adams, Cammermeyer und Fitzgerald wiesen 1948 gelegentlich einer Übersicht über die bis dahin bekannt gewordenen 14 Fälle darauf hin, dass gleichzeitig mit der Entwicklung von Haut- und Schleimhautblutungen und von Fieber am häufigsten das Auftreten neurologischer Symptome cerebraler Art, wie Verwirrtheit, Coma, Krämpfe und Lähmungen beobachtet wurde; unter den neurologischen Symptomen fanden sich am häufigsten Bewusstseinsstörungen, die mit Verwirrheitszuständen begannen und zum Coma fortschritten; in 7 von 14 Fällen traten inkomplette Lähmungen auf, davon fünfmal Hemiparesen und zweimal Facialischwächen; in 3 von 14 Fällen kam es zu generalisierten Krampfanfällen, davon einmal mit Übergang in den Status epilepticus, aber nur dreimal fanden

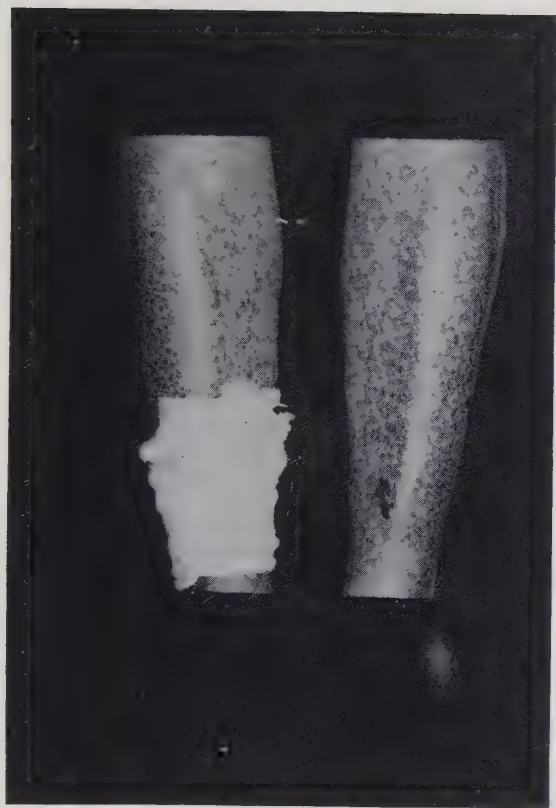
sich Anzeichen, die für eine Beteiligung des Rückenmarks oder noch weiter peripher liegender Teile des Nervensystems sprachen: Einmal Nackensteifigkeit und Fehlen der PSR, einmal schlaffe Paraplegie und einmal Fehlen der ASR mit abgeschwächter Berührungs- und Schmerzempfindung an den Beinen. Die Autoren räumen hinsichtlich der Ätiologie Überempfindlichkeitsreaktionen eine besondere Rolle ein und weisen dabei sowohl auf die Vorgeschichte (3 der 14 Fälle hatten eine Urtikaria), als auch auf die Ähnlichkeit der Gefäßveränderungen mit denen beim tierexperimentell erzeugten Schwartzmannphänomen hin. Auch Köhn vermutete 1955 eine Zugehörigkeit zu den allergisch-hyperergischen Erkrankungen und stützte seine Ansicht auf zahlreiche histopathologische Beobachtungen und entsprechende Literaturbelege; die neurologische Untersuchung ergab in dem von ihm mitgeteilten Fall nichts Pathologisches, der Krankheitsverlauf war durch sehr schnell einsetzende Benommenheit und zuletzt tiefe Bewusstlosigkeit gekennzeichnet, die Sektion ergab unter anderem auch eine Pachymeningitis hämorrhagica interna und eine Purpura cerebri, besonders der Rindensubstanz des Occipitallappens. Proks und Tomsí teilten 1925 zwei Fälle mit, von denen einer, der klinisch als akute Benzolvergiftung mit toxischer Knochenmarkshemmung, die sich durch schwere Anämie und thrombozytopenische Purpura mit letaler Gehirnblutung äusserte, mit einer zentralen, rechtsseitigen Hemiparese und Coma einherging, und der andere, der unter dem Bilde einer Sepsis im hepato-urämischem Coma bei schwerster thrombopenischer hämorrhagischer Diathese ad exitum kam, neurologisch nichts Krankhaftes bot; als für das Krankheitsbild pathognomonisch wurde die Symptomentetrade: Thrombopenische Purpura, hämolytische Anämie, flüchtige Nervensymptome und Fieber angegeben und für die "mannigfaltigen, wechselnden, flüchtigen und bizarren Störungen von seiten des ZNS" (Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Paralysen, Hepiplegien, Dysphagie, Apraxie, Aphasie, klonische Zuckungen, generalisierte Krämpfe) das Befallen-sein der Hirngefäße durch Verlegung der Gefässlichtung verantwortlich gemacht. Simon machte 1956 unter dem Hinweis auf die Notwendigkeit, eine Behandlung mit "heroischen Dosen" von ACTH-Cortison zu versuchen, neuerdings im deutschen Schrifttum auf das (möglicherweise gar nicht so seltene) Krankheitsbild aufmerksam, das sich unter Diagnosen, wie "kryptogene Sepsis", "Immunothrombopenie" und "idiopathische thrombopenische Purpura" verbergen kann, und wies bei der Beschreibung des Krankheitsbildes (plötzlicher Beginn, hohe Fieberzacken, petechiale Blutungen, Thrombopenie, hämolytische Anämie, Hämaturie) auf die "eindrucksvollen Symptome von seiten des ZNS" hin, betonte vor allem die Bedeutung des histologischen Bildes für die Diagnose, die durch das Vorhandensein von massenhaften Mikrothromben von granulärem, hyalinem Material (keine Erythrozyten, oder Thrombozyten oder Fibrin!) in den Terminalgefäßen, vor allem am Übergang von Arteriolen zu Kapillaren, bewiesen wird, und stellte als Ursache des Krankheitsgeschehens reaktiv-hyperergische Prozesse heraus. Morey, White und Daily verloren 1955 einen Patienten mit thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, bei dem zu Beginn der Behandlung und am 29. Behandlungs-

tag epileptische Krampfanfälle auftraten und nach Übergang in den Status epilepticus mit gehäuften Anfällen zu einem comatösen Zustand, begleitet von Reflex- und Tonussteigerung und beiderseits positiven Babinski und Hoffmann, führten - trotz täglicher Cortison-Dosen von 400 - 500 mg während 8 Tagen. Harrison berichtete schliesslich 1958 über einen eindrucksvollen Fall von thrombotischer thrombozytopenischer Purpura während des Wochenbetts mit gleichzeitiger isolierter Nekrose der Inselzellen des Pankreas, wobei es am 2. Behandlungstag zu klonischen Krämpfen von Extremitäten, Kopf und Hals kam und 4 Stunden später psychotische Bewegungsunruhe auftrat, und machte neben der allergischen Anamnese (bei 20 % der Fälle!) besonders auf das histologische Bild der Erkrankung, die in der Pathogenese eine besondere, lokalisierte Überempfindlichkeit aufweist und zu den Kollagenosen gerechnet werden muss, aufmerksam, da das histologische Bild eine einwandfreie Unterscheidung gegenüber Periarteriitis nodosa (vgl. auch Symmers und Gillet), wie auch gegenüber Lupus erythematodes disseminatus acutus gestattet. Lohmüller teilte 1957 zwei Fälle mit, von denen einer bei der später erfolgten Sektion auch das klassische histologische Bild der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura zeigte, und der andere zwei Tage vor der Krankenhausaufnahme eine flüchtige Schwäche des rechten Armes und Beines, die bei der Aufnahme dann bereits wieder verschwunden war, beobachtete und zwei Tage später einen cerebralen Verwirrheitszustand mit Aphasie bekam.

Auch unter Berücksichtigung der bislang angestellten Beobachtungen von Moschcowitz'scher Erkrankung lässt sich die anfangs gestellte Frage nach Ätiologie und Pathogenese nicht befriedigend beantworten. Es muss offen gelassen werden, ob der in unserem Fall zusammen mit der Thrombopenie und hämorrhagischen Diathese aufgetretenen rezidivierenden Polyneuritis, Gefässprozesse oder ein allergisches Geschehen zugrunde liegen, ob die finale Kombination von langer, möglicherweise allergisch bedingter Thrombopenie mit multilokulären Thrombosen Ausdruck einer dadurch ausgelösten Gegenregulation ist, ob also die Thromboseneigung die Antwort auf eine lang dauernde Thrombopenie darstellt oder ob sie etwa durch die bestehende Endangitis verursacht wird.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird über eine rezidivierende Polyneuritis mit endlicher Thrombopenie und stärksten Suggilationen berichtet. Die allergische Genese ist wahrscheinlich. Auffällig ist das multiple Auftreten von thrombotischen Verschlüssen von Arterien und Venen des Nervenplexus nach Art der Moschcowitz'schen Erkrankung im finalen Stadium.
2. Unter Berücksichtigung der in Frage kommenden Literatur wird das vorliegende Krankheitsbild der Moschcowitz'schen Erkrankung die zu den Kollagenosen zu rechnen ist, zugeordnet und Ätiologie und Pathogenese sowohl auf Grund des histologischen Bildes als auch des ausgesprochen allergischen Krankheitsverlaufes im Hinblick auf die möglichen Regulationsstörungen (Thrombose-neigung Antwort auf langdauernde Thrombopenie? Endangitis Ursache der Thromboseneigung?) erörtert.



Legende zu Abbildung : Suggillationen mit Dekubitalgeschwüren an den hypästhetischen Partien beider Unterschenkel (Polyneuritis + Thrombopenie).

Herrn, Professor Dr. Hans LEY sei an dieser Stelle recht herzlich für die Überlassung des Themas und sein stetes Interesse an der Durchführung der Arbeit gedankt.

LITERATUR

- Adams, R.D., Cammermeyer, J. and Fitzgerald, P.J.:
Neuropathological Aspects of Thrombocytic Arterioan-
giothrombosis: Clinico-Anatomical Study of Generalized
Platelet Thrombosis. J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat.
11, 27-43 (1948)
- Barandum, S., Huser, H.J., Hässig, A.:
Klinische Erscheinungsformen des Antikörpermangelsyn-
droms. Schweiz. med. Wschr. 4, 1958
- Cleve, Heckner, Schoen: Das morphologische Substrat der idiopath. thrombopeni-
schen Purpura im Lichte neuer pathogen. Erkenntnisse.
Schweiz. med. Wschr. 14 (1958)
- Doerr, R.: Die Immunitätsforschung, Bd. 1, I (1947), Bd. 4, II
(1949)
- Fleischhacker: Blutkrankheiten (Wien 1955)
- Hansen, H.: Allergie (1957)
- Harders, H.: Intravasale Erythrozytenballung, Schweiz. med. Wschr.
1, (1957)
- Harrison, H.N.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Occuring in the
Puerperium. Arch. Int. Med. 102, 124-130 (1958)
- Kleinsorge, H., Dornbusch, S.:
Autoantikörpernachweis und Fermentaktivitätsänderung
im Serum beim Herzinfarkt. Medizinische 14 (1957)
- Kommerell, B.: Allergische Arteriitis. Dtsch. med. Wschr. 8 (1958)
- Köhn, K.: Zur Kenntnis der "thrombotischen thrombozytopenischen
Purpura" ("Thromboarteriolotische Purpura"). Dtsch.
med. Wschr. 80, (1955)
- Lohmüller, H.W.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Arch. Int. Med.
100, (1957).
- Maier, C.: Hämolyse und hämolytische Krankheiten. (Bern 1950)
- Miescher, P., Vorlaender, K.O.:
Die Immunopathologie in Klinik und Forschung (1957)
- Miescher, P.: Zur Immunologie der Autosensibilisierung. Schweiz.
med. Wschr. 14 (1957)

